Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale„ n. 274 del 23 novembre 2010 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 23 novembre 2010** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06-85081

N. 259

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

ACCORDO 28 ottobre 2010.

Accordo, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sulla proposta del Ministro della salute, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l’AIFA e le singole regioni per l’utilizzazione delle risorse di cui all’articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2008-2009. (Repertorio atti n. 187/CSR del 28 ottobre 2010).

INTESA 28 ottobre 2010.

Intesa, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul Piano nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2010-2012, di cui all’articolo 1, comma 280, della legge 23 dicembre 2005, n. 266. (Repertorio atti n. 189/CSR del 28 ottobre 2010).

ACCORDO 28 ottobre 2010.

Accordo, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento relativo a «Linee guida per l’applicazione delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare». (Repertorio atti n. 192/CSR del 28 ottobre 2010).





SOMMARIO

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO





DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

ACCORDO 28 ottobre 2010.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sulla proposta del Ministro della salute, concernente la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, per gli anni 2008-2009. (Repertorio atti n. 187/CSR del 28 ottobre 2010).

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 28 ottobre 2010;

Visto l'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che attribuisce a questa Conferenza la facoltà di sancire accordi tra Governo, Regioni e Province autonome, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

Visto l'articolo 1, comma 819, della legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Finanziaria 2007), che prevede che con accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministro della salute, sono definiti gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, pari a 25 milioni di euro, confluite nelle fonti di finanziamento del bilancio ordinario dell'Aifa;

Considerato che, in attuazione della predetta disposizione di legge, con l'Accordo Stato – Regioni del 18 ottobre 2007 (Rep. Atti n. 219) sono state definite, in prima applicazione e per l'utilizzo delle risorse disponibili per l'anno 2007, le linee di indirizzo cui l'AIFA deve attenersi nella stipula di apposite convenzioni con le Regioni per la realizzazione di iniziative di farmacovigilanza e di formazione degli operatori, sanitari sulle proprietà, sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali, nonché per le relative campagne di educazione sanitaria;

Vista la nota in data 28 luglio 2010 con la quale il Ministro della salute, al fine di erogare le risorse di cui al citato articolo 36 della legge n. 449 del 1997 disponibili per gli anni 2008-2009, ha qui inviato la proposta di accordo in oggetto, che, in data 29 luglio 2010, è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

Vista la nota in data 8 settembre 2010 con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha trasmesso un documento recante «Linee di indirizzo per l'utilizzo dei fondi regionali per la farmacovigilanza attiva e modalità di erogazione dei fondi per gli anni 2008-2009» discusso dalla medesima Commissione Salute delle Regioni e Province autonome nella riunione del 28 luglio 2010;

Considerato che, nel corso della riunione tecnica del 30 settembre 2010, sono state concordate alcune modifiche al testo dello schema di accordo di cui trattasi;

Vista la nota in data 20 ottobre 2010 con la quale il Ministero della salute ha inviato la definitiva versione dello schema di accordo in oggetto che recepisce le proposte di modifica formulate dalle Regioni e Province autonome nel corso della predetta riunione;

Vista la lettera in pari data con la quale tale definitiva versione è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

Acquisito, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano, sulla proposta di accordo di cui trattasi;

Sancisce accordo

tra il Governo le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nei termini di seguito riportati:

Art. 1.

Linee di indirizzo

L'Aifa stipula apposite convenzioni con le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, al fine della realizzazione di iniziative di farmacovigilanza e di informazione degli operatori sanitari sulle proprietà, sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali nonché sulle reazioni avverse da fitoterapici e integratori alimentari, secondo le seguenti linee di indirizzo.



Sono da considerarsi di interesse l'insieme delle iniziative tese a migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio dell'uso dei farmaci dopo la commercializzazione. Specificamente, il programma riguarderà quindi:

1) istituzione e manutenzione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV). Attualmente soltanto otto Regioni dispongono di strutture dedicate alle attività di farmacovigilanza, nonostante la presenza di tali centri assicuri una migliore qualità delle informazioni prodotte e una maggiore interazione tra strutture locali e centrali. Si ravvisa pertanto l'opportunità, sia di istituire CRFV nelle regioni che attualmente ne sono sprovviste, sia di garantirne il funzionamento ove i CRFV siano già esistenti. Per l'istituzione dei CRFV si dovrà tener conto dei requisiti minimi richiesti, descritti nel documento allegato sub A, parte integrante del presente atto. Fino all'istituzione dei CRFV è comunque richiesto il potenziamento delle attività di FV sul territorio attraverso organismi / strutture regionali stabilmente definite, che garantiscano i ruoli ed i compiti dei CRFV come definititi al successivo articolo 4.2;

2) studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR), inteso sia come crescita della segnalazione spontanea, sia come promozione di studi epidemiologici *ad hoc*. È considerata pertinente la tematica relativa alle reazioni avverse da fitoterapici e integratori alimentari. Particolare rilevanza sarà data ai progetti volti ad approfondire le ADR che si verificano in seguito alla somministrazione dei vaccini;

3) valutazione dell'uso dei farmaci, sia in ambito territoriale che ospedaliero, finalizzata a studiare i determinanti dell'uso, e alla definizione della reportistica per i medici (rapporti regionali, per medico/gruppi di medici, ospedalieri). Un obiettivo indicato nelle linee di indirizzo deve essere quello di potenziare le attività di analisi della prescrizione e della spesa farmaceutica a livello regionale. Di norma queste attività non devono limitarsi all'analisi del fenomeno, ma prevedere interventi di promozione dell'uso appropriato;

4) informazione e formazione, per favorire l'integrazione fra le diverse iniziative presenti a livello regionale e centrale, e sostenere nuove iniziative in regioni con minore esperienza. In questa sezione rientrano progetti specifici di formazione e informazione rivolti agli operatori sanitari per attività di sensibilizzazione alla segnalazione di reazioni avverse,anche al fine di promuovere un uso appropriato dei farmaci. Un ulteriore obiettivo di questi progetti è il miglioramento della qualità dei dati inviati attraverso le segnalazioni;

5) potenziamento dell'attività di Farmacovigilanza dei Comitati Etici nelle sperimentazioni cliniche.

Art. 2.

Progetti finanziabili

Possono essere finanziati i progetti del seguente tipo:

1) progetti a valenza nazionale o multiregionale, con una Regione capofila, ai quali le altre regioni possono aderire. Per questo tipo di progetti le Regioni hanno la facoltà di proporre un Centro di Coordinamento, che in ogni caso deve essere un ente no profit. Le Regioni devono assicurare la partecipazione a un numero predefinito di progetti multi regionali in base al numero di abitanti, ovvero le regioni con più di tre milioni di residenti devono assicurare la partecipazione ad almeno due progetti multiregionali;

2) progetti esclusivamente regionali, sui quali dovrà essere definito in sede di convenzione un accordo con l'AIFA. Tali progetti possono consistere anche nell'istituzione di un CRFV o nella programmazione delle attività dei CRFV già esistenti.

Art. 3.

Presentazione dei progetti
o delle attività da parte delle Regioni

Le Regioni presentano piani di attività o progetti (descritti in un allegato tecnico), relativamente alle tematiche indicate dalle linee di indirizzo, dalle quali risulti:

1) il rationale, l'obiettivo dell'attività o del progetto;

2) gli indicatori per la valutazione degli esiti;

3) la durata del progetto in relazione al finanziamento richiesto;

4) il responsabile scientifico compresi recapiti e un breve CV;

5) persone e cose che verranno finanziate;

6) l'importo complessivo del progetto.

Si ritiene utile che ogni Regione individui almeno un progetto o attività riguardanti la popolazione pediatrica, gli anziani con polipatologie ed i pazienti istituzionalizzati, con particolare riferimento allo studio delle reazioni avverse.



Art. 4.

Modalità di erogazione dei fondi regionali per la farmacovigilanza disponibili per il 2008 e 2009

Il fondo complessivamente disponibile per gli anni 2008 e 2009 verrà erogato a seguito della formalizzazione del presente Accordo come di seguito specificato:

1) 50.000 euro per ciascun anno e per ogni Regione/Provincia Autonoma per garantire l'immediata continuità delle attività regionali di farmacovigilanza.

Il fondo residuo disponibile verrà ripartito su base capitaria e verrà erogato per ogni singola Regione/ Provincia Autonoma secondo le seguenti modalità:

2) una tranche, pari al 30% del fondo residuo, destinata a progetti che prevedono l'istituzione/mantenimento dei CRFV, ovvero il potenziamento delle attività di Fv sul territorio attraverso organismi/strutture regionali stabilmente definiti. I CRFV/ organismi/strutture regionali devono in ogni caso garantire i ruoli e i compiti di seguito specificati:

verifica delle segnalazioni inserite nella Rete nella propria Regione, con particolare riferimento alla qualità dell'inserimento e alla codifica delle informazioni (farmaci e reazioni avverse);

supporto e riferimento dei Responsabili locali di FV per problemi relativi alla Rete;

inserimento in rete su richiesta delle segnalazioni in caso di difficoltà della struttura locale;

valutazione del nesso di causalità (almeno per le reazioni gravi) e della notorietà della segnalazioni;

supporto ai Responsabili locali di FV nelle attività di formazione/informazione di ritorno rivolte ai segnalatori;

supporto all'attività di formazione/informazione gestita dall'AIFA;

analisi semestrale dei potenziali segnali derivanti dalle ADR presenti nella rete nazionale di farmacovigilanza , in collaborazione con l'AIFA;

analisi dei potenziali segnali relativi alle reazioni avverse a vaccini presenti nella rete nazionale di farmacovigilanza, in collaborazione con l'AIFA;

supporto alle attività di farmacovigilanza dell'AIFA.

Le Regioni che hanno già istituito i CRFV/organismi/strutture regionali possono utilizzare questa quota anche per garantire ulteriori attività di farmacovigilanza. Tali attività sono soggette al monitoraggio di cui al successivo articolo 5. Successivamente, a seguito della stipula di apposita convenzione con l'AIFA, sempre su base capitaria:

3) una tranche, pari al 60% del fondo residuo, erogata sulla base delle valutazioni dei progetti presentati dalle singole Regioni; tale tranche potrà anche essere destinata sia al rifinanziamento dei progetti di durata pluriennale già approvati (attraverso convenzioni stipulate su fondi del 2007) sia al rifinanziamento di progetti di durata annuale meritevoli di estensione; i rispettivi allegati tecnici saranno parte integrante delle singole convenzioni;

4) una tranche, pari al 10% del fondo residuo, impiegata per progetti a valenza nazionale o multiregionale, con una regione capofila. Le Regioni che aderiranno a questi progetti verranno finanziate per la quota riferita alla loro Regione. Per questo tipo di progetti le Regioni hanno la facoltà di proporre un Centro di Coordinamento, secondo quanto previsto all'articolo 2.1.

Si precisa che, come già avvenuto per il 2007, il 5% del fondo disponibile resterà all'AIFA.

L'AIFA si farà carico delle spese di coordinamento dei progetti multi regionali.

Art. 5.

Monitoraggio dei progetti

Le Regioni che ricevono il finanziamento si impegnano a fornire all'AIFA un rapporto semestrale sullo stato di avanzamento dei singoli progetti e a presentare un rapporto finale in concomitanza con la conclusione degli stessi. La fase di monitoraggio dei progetti può essere effettuata anche attraverso la partecipazione a riunioni o congressi specifici organizzati dall'Agenzia. In casi specifici, una ulteriore modalità di monitoraggio potrà essere rappresentata da visite in situ, presso i centri regionali, assessorati, ecc, per verificare lo stato di avanzamento dei progetti.

Roma, 28 ottobre 2010

Il presidente: FITTO

Il segretario: SINISCALCHI



ALLEGATO A

Linee di indirizzo per l'utilizzo dei fondi Regionali per la farmacovigilanza attiva e modalità di erogazione dei fondi per gli anni 2008 e 2009

1. Premessa

I fondi regionali per la farmacovigilanza rappresentano, per le Regioni, uno degli strumenti principali con cui garantire il funzionamento delle strutture deputate alle attività di farmacovigilanza. I servizi regionali sono strategici per il funzionamento dell'intero sistema nazionale di farmacovigilanza in quanto, attraverso la raccolta a livello territoriale delle segnalazioni sulle reazioni avverse ai farmaci, permettono di monitorare continuamente la sicurezza dei farmaci in commercio. È evidente, quindi, come le attività di farmacovigilanza svolte dalle Regioni contribuiscano a garantire la salute pubblica e debbano essere condotte e sostenute nell'interesse dei cittadini.
La legge finanziaria 2007 ha previsto la costituzione presso l'AIFA di un fondo per attività di farmacovigilanza attiva. Su proposta del Ministro della salute, e tramite un accordo fra Stato, Regioni e province autonome, l'AIFA stipula accordi con le Regioni per l'utilizzo del fondo.

Nel corso del 2007 sono state definite le linee di indirizzo del Ministero della Salute, che sono state successivamente approvate dalla conferenza Stato-Regioni.

Nel corso del 2008, pur con ritardi, in parte dovuti a difficoltà regionali, in parte dovuti alle vicende dell'AIFA, sono state stipulate la maggior parte delle convenzioni con le Regioni, ad eccezione di alcune, attualmente in via di definizione.

Restano invece da erogare i fondi disponibili per gli anni 2008 e 2009.

Scopo del presente documento è quello di contribuire a definire le linee di indirizzo che verranno assunte dal Ministro della salute per gli anni 2008 e 2009.

2. Campo di applicazione.

Nel termine di farmacovigilanza attiva, secondo una definizione d'interesse per la sanità pubblica, sono da considerarsi rilevanti le iniziative tese a migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio dell'uso dei farmaci dopo la commercializzazione. Con questa definizione vengono comprese quindi, oltre alla identificazione specifica dei profili di sicurezza dei farmaci, anche le analisi dei profili prescrittivi dei medici, l'appropriatezza d'uso dei farmaci e la informazione indipendente ai prescrittori e altri operatori sanitari. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta ai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) che, attraverso le loro attività, costituiscono un elemento strategico per il funzionamento dell'intero sistema di farmacovigilanza e un nodo di collegamento tra le strutture centrali e locali. L'Agenzia, spesso si avvale delle competenze presenti all'interno di tali strutture per compiere specifici approfondimenti su problematiche emergenti riguardanti la sicurezza dei farmaci. Sarebbe quindi opportuno stimolare l'istituzione dei CRFV nelle regioni in cui essi non sono presenti, ma anche di prevedere che tali strutture ricevano un adeguato finanziamento al fine di garantirne il funzionamento e la programmazione delle attività.

Si ritiene inoltre utile il coinvolgimento, da parte delle Regioni, dei Centri Antiveleno nei progetti di farmacovigilanza finanziati con i fondi regionali di farmacovigilanza.



3. Esperienza acquisita negli anni precedenti.

L'esperienza maturata nel primo anno di applicazione della norma è complessivamente positiva. Le Regioni hanno presentato numerose proposte di attività e progetti, complessivamente si sono ottenuti tre importanti risultati:

1. sono state definite dalle Regioni attività o progetti su cui impegnare i fondi;
2. i fondi regionali sono stati vincolati all'esecuzione di attività o progetti;
3. la destinazione dei fondi, attraverso la pubblicazione a cura dell'AIFA, è stata resa pubblica.

4. Linee di Indirizzo

Sono da considerarsi di interesse l'insieme delle iniziative tese a migliorare le conoscenze sul **profilo beneficio-rischio dell'uso dei farmaci dopo la commercializzazione**. Specificamente, il programma riguarderà quindi:

1. **Istituzione e manutenzione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV).** Attualmente soltanto otto Regioni dispongono di strutture dedicate alle attività di farmacovigilanza, nonostante la presenza di tali centri assicuri una migliore qualità delle informazioni prodotte e una maggiore interazione tra strutture locali e centrali. Si ravvisa pertanto l'opportunità sia di istituire CRFV nelle regioni che attualmente ne sono sprovviste, sia di garantirne il funzionamento ove i CRFV siano già esistenti. Per l'istituzione dei CRFV si dovrà tener conto dei requisiti minimi richiesti, descritti nel documento in allegato. Fino all'istituzione dei CRFV è comunque richiesto il potenziamento delle attività di FV sul territorio attraverso organismi / strutture regionali stabilmente definite, che garantiscano i ruoli ed i compiti dei CRFV come definititi al successivo punto 7.2.
2. **Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)**, inteso sia come crescita della segnalazione spontanea, sia come promozione di studi epidemiologici ad hoc. E' considerata pertinente la tematica relativa alle reazioni avverse da fitoterapici e integratori alimentari. Particolare rilevanza sarà data ai progetti volti ad approfondire le ADR che si verificano in seguito alla somministrazione dei vaccini;
3. **Valutazione dell'uso dei farmaci,** sia in ambito territoriale che ospedaliero, finalizzata a studiare i determinanti dell'uso, e alla definizione della reportistica per i medici (rapporti regionali, per medico/gruppi di medici, ospedalieri). Un obiettivo indicato nelle linee di indirizzo deve essere quello di potenziare le attività di analisi della prescrizione e della spesa farmaceutica a livello regionale. Di norma queste attività non devono limitarsi all'analisi del fenomeno, ma prevedere interventi di promozione dell'uso appropriato;
4. **Informazione e formazione**, per favorire l'integrazione fra le diverse iniziative presenti a livello regionale e centrale, e sostenere nuove iniziative in regioni con minore esperienza. In questa sezione rientrano progetti specifici di formazione e informazione rivolti agli operatori sanitari per attività di sensibilizzazione alla segnalazione di reazioni avverse, anche al fine di promuovere un uso appropriato dei farmaci. Un ulteriore obiettivo di questi progetti è il miglioramento della qualità dei dati inviati attraverso le segnalazioni;
5. **Potenziamento dell'attività di Farmacovigilanza dei Comitati Etici nelle sperimentazioni cliniche.**



5. Tipologia dei Progetti

Possono essere finanziati i progetti del seguente tipo:

1. Progetti a valenza nazionale o multiregionale, con una Regione capofila, ai quali le altre Regioni possono aderire. Per questo tipo di progetti le Regioni hanno la facoltà di proporre un Centro di Coordinamento, che in ogni caso deve essere un ente no profit. Le Regioni devono assicurare la partecipazione a un numero predefinito di progetti multi regionali in base al numero di abitanti, ovvero le regioni con più di tre milioni di residenti devono assicurare la partecipazione ad almeno due progetti multiregionali.

2. Progetti esclusivamente regionali, sui quali dovrà essere definito in sede di convenzione un accordo con l'AIFA. Tali progetti possono consistere anche nell'istituzione di un CRFV o nella programmazione delle attività dei CRFV già esistenti.

6. Presentazione dei progetti o delle attività da parte delle Regioni

Le Regioni presentano piani di attività o progetti (descritti in un allegato tecnico), relativamente alle tematiche indicate dalle linee di indirizzo, dalle quali risulti:

1. Il rationale, l'obiettivo dell'attività o del progetto;
2. gli indicatori per la valutazione degli esiti;
3. la durata del progetto in relazione al finanziamento richiesto;
4. il responsabile scientifico compresi recapiti e un breve CV;
5. persone e cose che verranno finanziate;
6. l'importo complessivo del progetto.

Si ritiene utile che ogni Regione individui almeno un progetto o attività riguardanti la popolazione pediatrica, gli anziani con polipatologie ed i pazienti istituzionalizzati, con particolare riferimento allo studio delle reazioni avverse.

7. Modalità di erogazione dei fondi regionali per la farmacovigilanza disponibili per il 2008 e 2009.

Bisogna premettere che, al momento, l'applicazione pratica della normativa attuale (art.1 comma 819 della legge n.296 del 27/12/2006) presenta alcune difficoltà operative, dovute sia a fattori esogeni e contingenti (avvicendamento Direttore Generale AIFA, elezioni Regionali, ecc.) sia alla mancanza di una procedura fluida e stabilizzata. Pertanto, la prima erogazione dei fondi si è avuta nel 2009 con riferimento ai fondi 2007.

Le Regioni hanno informato l'Aifa di avere serie difficoltà a proseguire e garantire le attività di farmacovigilanza. Pertanto, esse hanno chiesto di rendere disponibili al più presto i fondi per la farmacovigilanza previsti per il 2008 e il 2009.

L'AIFA, consapevole delle difficoltà derivanti dal ritardo nell'erogazione dei fondi, si è resa disponibile a definire una modalità di erogazione più rapida dei fondi disponibili per il 2008 e il 2009.

Ciò consentirà di risolvere rapidamente le criticità rappresentate che rischiano di portare forti disagi al normale svolgimento delle attività di Farmacovigilanza delle Regioni.



Il fondo complessivamente disponibile per gli anni 2008 e 2009 verrà erogato a seguito della formalizzazione dell'accordo Stato-Regioni come di seguito specificato:

1. 50.000 euro per ciascun anno e per ogni Regione/Provincia Autonoma per garantire l'immediata continuità delle attività regionali di farmacovigilanza;

Il fondo residuo disponibile verrà ripartito su base capitaria e verrà erogato per ogni singola Regione/ Provincia Autonoma secondo le seguenti modalità:

2. una tranche, pari al 30% del fondo residuo, destinata a progetti che prevedono l'istituzione/mantenimento dei CRFV, ovvero il potenziamento delle attività di Fv sul territorio attraverso organismi/strutture regionali stabilmente definiti. I CRFV/ organismi/strutture regionali devono in ogni caso garantire i ruoli e i compiti di seguito specificati:
    - verifica delle segnalazioni inserite nella Rete nella propria Regione, con particolare riferimento alla qualità dell'inserimento e alla codifica delle informazioni (farmaci e reazioni avverse);
    - supporto e riferimento dei Responsabili locali di FV per problemi relativi alla Rete;
    - inserimento in rete su richiesta delle segnalazioni in caso di difficoltà della struttura locale;
    - valutazione del nesso di causalità (almeno per le reazioni gravi) e della notorietà della segnalazioni;
    - supporto ai Responsabili locali di FV nelle attività di formazione/informazione di ritorno rivolte ai segnalatori;
    - supporto all'attività di formazione/informazione gestita dall'AIFA;
    - analisi semestrale dei potenziali segnali derivanti dalle ADR presenti nella rete nazionale di farmacovigilanza, in collaborazione con l'AIFA;
    - analisi dei potenziali segnali relativi alle reazioni avverse a vaccini presenti nella rete nazionale di farmacovigilanza, in collaborazione con l'AIFA;
    - supporto alle attività di farmacovigilanza dell'AIFA.

Le Regioni che hanno già istituito i CRFV/organismi/strutture regionali possono utilizzare questa quota anche per garantire ulteriori attività di farmacovigilanza. Tali attività sono soggette al monitoraggio di cui al successivo punto 8.

Successivamente, a seguito della stipula di apposita convenzione con l'AIFA, sempre su base capitaria:

3. una tranche, pari al 60% del fondo residuo, erogata sulla base delle valutazioni dei progetti presentati dalle singole Regioni; tale tranche potrà anche essere destinata sia al rifinanziamento dei progetti di durata pluriennale già approvati (attraverso convenzioni stipulate su fondi del 2007) sia al rifinanziamento di progetti di durata annuale meritevoli di estensione; i rispettivi allegati tecnici saranno parte integrante delle singole convenzioni.

4. una tranche, pari al 10% del fondo residuo, impiegata per progetti a valenza nazionale o multiregionale, con una Regione capofila. Le Regioni che aderiranno a questi progetti



verranno finanziate per la quota riferita alla loro Regione. Per questo tipo di progetti le Regioni hanno la facoltà di proporre un Centro di Coordinamento, secondo quanto previsto al punto 5.1.

Si precisa che, come già avvenuto per il 2007, il 5% del fondo disponibile resterà all'AIFA.

L'AIFA si farà carico delle spese di coordinamento dei progetti multiregionali.

8. Monitoraggio dei progetti

Le Regioni che ricevono il finanziamento si impegnano a fornire all'AIFA un rapporto semestrale sullo stato di avanzamento dei singoli progetti e a presentare un rapporto finale in concomitanza con la conclusione degli stessi. La fase di monitoraggio dei progetti può essere effettuata anche attraverso la partecipazione a riunioni o congressi specifici organizzati dall'Agenzia. In casi specifici, una ulteriore modalità di monitoraggio potrà essere rappresentata da visite *in situ*, presso i Centri Regionali, Assessorati, ecc, per verificare lo stato di avanzamento dei progetti.



Allegato 1.
REQUISITI MINIMI DI UN CENTRO REGIONALE DI FV (CRFV)

DEFINIZIONE CRFV: Struttura di farmacovigilanza, riconosciuta dalla Regione di appartenenza (con atto formale) che partecipa quale parte integrante in modo stabile e continuativo alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza facente capo all'AIFA. E'possibile per una Regione affidare le attività previste per la propria regione ad un CRFV di un'altra regione, che abbia possibilmente una contiguità territoriale.

RUOLO e COMPITI: nell'ambito delle attività di farmacovigilanza i compiti del CRFV includono:

- verifica delle segnalazioni inserite nella Rete nella propria Regione, con particolare riferimento alla qualità dell'inserimento e alla codifica delle informazioni (farmaci e reazioni avverse)
- supporto e riferimento dei Responsabili locali di FV per problemi relativi alla Rete
- inserimento in rete su richiesta delle segnalazioni in caso di difficoltà della struttura locale
- valutazione del nesso di causalità (almeno per le reazioni gravi) e della notorietà della segnalazioni
- supporto ai Responsabili locali di FV nelle attività di formazione/informazione di ritorno rivolte ai segnalatori
- supporto all'attività di formazione/informazione gestita dall'AIFA
- analisi semestrale dei potenziali segnali derivanti dalle ADR presenti nella rete nazionale di farmacovigilanza , in collaborazione con l'AIFA
- analisi dei potenziali segnali relativi alle reazioni avverse a vaccini presenti nella rete nazionale di farmacovigilanza, in collaborazione con l'AIFA
- supporto alle attività di farmacovigilanza dell'AIFA

I CRFV partecipano alle riunioni convocate dall'AIFA. Quale parte integrante di un sistema condiviso i CRFV, seguono le stesse procedure *(o in alternativa concordate)* AIFA e sono soggetti ad audit da parte dell'AIFA stessa.

COLLOCAZIONE E COMPOSIZIONE: La scelta della collocazione e della composizione di un CRFV è della Regione. Indipendentemente dalla sua ubicazione, il CRFV necessita di personale operante in modo stabile e continuativo. Il numero delle unità dipende dall'entità delle attività da svolgere (da correlare ad esempio al numero di segnalazioni da valutare[1], al numero di strutture sanitarie da supportare e al numero di abitanti della Regione).
Le competenze richieste ai CRFV sono multidisciplinari; in particolare, in relazione al ruolo da svolgere, presuppongono, oltre a conoscenze mediche, farmacologiche, epidemiologiche e tossicologiche, anche conoscenze specifiche della materia (sistemi di codifica utilizzati in FV, di metodi di valutazione dell'imputabilità, metodi di analisi dei segnali etc).
Ai fini della valutazione dei segnali relativi ai vaccini, il CRFV, oltre a prevedere la presenza di specifiche competenze, dovrà essere strettamente interconnesso con le strutture di prevenzione.
Nella scelta della qualifica del personale da destinare al CRFV, si dovrà considerare la necessità di garantire comunque l'accesso alle altre competenze previste *(ad esempio se*

[1] L'OMS ha calcolato che il tempo medio di valutazione di un caso segnalato è di circa un'ora



il referente del centro è un farmacista questo operatore deve essere messo in condizione di usufruire/consultare competenze mediche).
Deve essere presente nel CRFV un responsabile scientifico che sarà il referente del CRFV nella Rete, il cui CV andrà fornito all'AIFA che lo potrà pubblicare, ed almeno un'unità di supporto per attività amministrative.
Le risorse strumentali di cui dotare il Centro (computer, posta elettronica, telefoni, abbonamenti a banche dati di consultazione, etc.) sono in relazione all'entità delle attività del Centro (numero di persone che vi lavorano).

CONFIDENZIALITA' ED ALTRI VINCOLI
Prima di divulgare dati e/o segnali, il CRFV deve avvisare l'Agenzia perché potrebbero emergere obblighi dell'AIFA verso le altre Autorità regolatorie o verso le aziende. L'istituzionalizzazione di un CRFV quale parte integrante del sistema nazionale di farmacovigilanza comporta ovviamente l'obbligo della confidenzialità ed una parziale riduzione dell'autonomia del Centro stesso nella diffusione delle informazioni.



ANNO 2008				
Art. 36, comma 14, legge 27 dicembre 1997 n. 449 e Art. 1, comma 819, legge 296/06				
Somme di cui al comma 819		**€ 25.000.000,00**		
Somme rese indisponibili dal MEF		**€ 3.878.000,00**		
%	**Regioni**	**Quote singole Regioni al netto della quota fissa**	**Quota fissa di € 50.000,00**	**Acconto 30% singola Regione**
7,75	PIEMONTE	€ 1.555.580,00	€ 50.000,00	€ 466.674,00
0,21	VALLE D'AOSTA	€ 42.151,20	€ 50.000,00	€ 12.645,36
15,62	LOMBARDIA	€ 3.135.246,40	€ 50.000,00	€ 940.573,92
0,76	PROV. BOLZANO	€ 152.547,20	€ 50.000,00	€ 45.764,16
0,81	PROV. TRENTO	€ 162.583,20	€ 50.000,00	€ 48.774,96
7,74	VENETO	€ 1.553.572,80	€ 50.000,00	€ 466.071,84
2,19	F.VENEZIA GIULIA	€ 439.576,80	€ 50.000,00	€ 131.873,04
3,18	LIGURIA	€ 638.289,60	€ 50.000,00	€ 191.486,88
7,25	E. ROMAGNA	€ 1.455.220,00	€ 50.000,00	€ 436.566,00
6,44	TOSCANA	€ 1.292.636,80	€ 50.000,00	€ 387.791,04
1,51	UMBRIA	€ 303.087,20	€ 50.000,00	€ 90.926,16
2,58	MARCHE	€ 517.857,60	€ 50.000,00	€ 155.357,28
8,95	LAZIO	€ 1.796.444,00	€ 50.000,00	€ 538.933,20
2,24	ABRUZZO	€ 449.612,80	€ 50.000,00	€ 134.883,84
0,59	MOLISE	€ 118.424,80	€ 50.000,00	€ 35.527,44
9,55	CAMPANIA	€ 1.916.876,00	€ 50.000,00	€ 575.062,80
6,73	PUGLIA	€ 1.350.845,60	€ 50.000,00	€ 405.253,68
1,04	BASILICATA	€ 208.748,80	€ 50.000,00	€ 62.624,64
3,48	CALABRIA	€ 698.505,60	€ 50.000,00	€ 209.551,68
8,60	SICILIA	€ 1.726.192,00	€ 50.000,00	€ 517.857,60
2,78	SARDEGNA	€ 558.001,60	€ 50.000,00	€ 167.400,48
100,00%	**TOTALE**	**€ 20.072.000,00**	**€ 1.050.000,00**	**€ 6.021.600,00**
60% da attribuire alla stipula della convenzione		**€ 12.043.200,00**		
10% per progetti multiregionali		**€ 2.007.200,00**		

ANNO 2009					
Art. 36, comma 14, legge 27 dicembre 1997 n. 449 e Art. 1, comma 819, legge 296/06					
Somme di cui al comma 819			**€ 25.000.000,00**		
Somme rese indisponibili dal MEF			**€ 2.227.368,00**		
%	**Regioni**		**Quote singole Regioni al netto della quota fissa**	**Quota fissa di € 50.000,00**	**Acconto 30% singola Regione**
7,75	PIEMONTE		€ 1.683.503,98	€ 50.000,00	€ 505.051,19
0,21	VALLE D'AOSTA		€ 45.617,53	€ 50.000,00	€ 13.685,26
15,62	LOMBARDIA		€ 3.393.075,12	€ 50.000,00	€ 1.017.922,54
0,76	PROV. BOLZANO		€ 165.092,00	€ 50.000,00	€ 49.527,60
0,81	PROV. TRENTO		€ 175.953,32	€ 50.000,00	€ 52.786,00
7,74	VENETO		€ 1.681.331,72	€ 50.000,00	€ 504.399,52
2,19	F.VENEZIA GIULIA		€ 475.725,64	€ 50.000,00	€ 142.717,69
3,18	LIGURIA		€ 690.779,70	€ 50.000,00	€ 207.233,91
7,25	E. ROMAGNA		€ 1.574.890,82	€ 50.000,00	€ 472.467,25
6,44	TOSCANA		€ 1.398.937,50	€ 50.000,00	€ 419.681,25
1,51	UMBRIA		€ 328.011,74	€ 50.000,00	€ 98.403,52
2,58	MARCHE		€ 560.443,91	€ 50.000,00	€ 168.133,17
8,95	LAZIO		€ 1.944.175,56	€ 50.000,00	€ 583.252,67
2,24	ABRUZZO		€ 486.586,96	€ 50.000,00	€ 145.976,09
0,59	MOLISE		€ 128.163,53	€ 50.000,00	€ 38.449,06
9,55	CAMPANIA		€ 2.074.511,36	€ 50.000,00	€ 622.353,41
6,73	PUGLIA		€ 1.461.933,13	€ 50.000,00	€ 438.579,94
1,04	BASILICATA		€ 225.915,37	€ 50.000,00	€ 67.774,61
3,48	CALABRIA		€ 755.947,59	€ 50.000,00	€ 226.784,28
8,60	SICILIA		€ 1.868.146,35	€ 50.000,00	€ 560.443,91
2,78	SARDEGNA		€ 603.889,17	€ 50.000,00	€ 181.166,75
100,00%	TOTALE		€ 21.722.632,00	€ 1.050.000,00	€ 6.516.789,60
60% da attribuire alla stipula della convenzione			**€ 13.033.579,20**		
10% per progetti multiregionali			**€ 2.172.263,20**		

10A13704

INTESA 28 ottobre 2010.

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul Piano nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2010-2012, di cui all'articolo 1, comma 280, della legge 23 dicembre 2005, n. 266. (Repertorio atti n. 189/CSR del 28 ottobre 2010).

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO,
LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

Nell'odierna seduta del 28 ottobre 2010;

Visto l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, il quale prevede, tra l'altro, che il Governo può promuovere la stipula di intese in sede di Conferenza Stato-Regioni, dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

Visto l'articolo 1, comma 280, della legge 23 dicembre 2005, n. 266, che prevede la realizzazione da parte delle regioni degli interventi previsti dal Piano nazionale di contenimento dei tempi di attesa;

Visto l'articolo 1, comma 282, della suddetta legge n. 266/2005, che nel quadro degli interventi per il governo dei tempi di attesa a garanzia della tutela della salute dei cittadini ha stabilito il divieto di sospendere le attività di prenotazione delle prestazioni disponendo che le regioni sono tenute ad adottare misure per regolamentare i casi in cui la sospensione dell'erogazione sia legata a motivi tecnici dandone informazione semestrale al Ministero della salute;

Vista l'intesa sancita dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 28 marzo 2006 (Rep. atti n. 2555) concernente il Piano nazionale di contenimento dei tempi di attesa per il triennio 2006-2008;

Vista la nota in data 2 febbraio 2010, con la quale la Regione Toscana, Coordinatrice interregionale pro-tempore in sanità, ha inviato un documento concernente la proposta delle Regioni e Province autonome ai fini del perfezionamento di un'intesa che costituisca l'aggiornamento della predetta Intesa di questa Conferenza del 28 marzo 2006;

Vista la lettera in data 4 febbraio 2010, con la quale il predetto documento è stato diramato alle Amministrazioni centrali interessate;

Rilevato che, nel corso della riunione tecnica svoltasi il 9 febbraio 2010, i rappresentanti del Ministero della salute hanno assunto l'impegno di predisporre una nuova versione del documento in parola alla luce degli approfondimenti condotti nel corso della riunione medesima;

Vista la lettera in data 1° aprile 2010, con la quale l'anzidetto Ministero ha inviato una nuova versione del documento che interessa, che è stata diramata alle Regioni e Province autonome in data 9 aprile 2010;

Vista la nota in data 21 maggio 2010, con la quale la Regione Toscana, Coordinatrice interregionale pro-tempore in sanità, ha inviato le osservazioni delle Regioni e delle Province autonome sullo schema di provvedimento trasmesso dal Ministero della salute;

Vista la lettera in data 4 giugno 2010, con la quale le predette osservazioni delle Regioni e Province autonome sono state inviate alle Amministrazioni centrali interessate;

Vista la nota in data 21 giugno 2010, con la quale il Ministero della salute ha chiesto il rinvio della riunione tecnica convocata per il 1° luglio 2010;

Vista la nota in data 16 luglio 2010, con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice interregionale in sanità, ha chiesto l'ulteriore rinvio dell'incontro tecnico convocato per il 20 luglio 2010;

Vista la lettera in data 28 settembre 2010, con il quale il Ministero della salute ha trasmesso le nuove versioni sia dello schema di intesa in oggetto, sia del documento ad esso allegato denominato «Piano nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2010-2012»;

Vista la nota in data 1° ottobre 2010, con la quale tali nuove versioni sono state diramate alle Regioni e Province autonome;

Considerato che, nel corso della riunione tecnica 18 ottobre 2010, le Regioni e le Province autonome hanno formulato alcune richieste di modifica;

Vista la lettera in data 19 ottobre 2010, con la quale il Ministero della salute ha inviato la definitiva versione dello schema di intesa in oggetto che recepisce le richieste emendative formulate nel corso del predetto incontro;

Vista la nota in data 20 ottobre 2010, con la quale tale definitiva versione è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

Acquisito, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo e delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;



Sancisce intesa

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano nei termini di seguito riportati;

Premesso che:

il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001, pubblicato sul S.O. n. 26 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 33 dell'8 febbraio 2002 che definisce i livelli essenziali di assistenza da garantire a tutti gli assistiti del Servizio sanitario nazionale;

gli articoli 34 e 34-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 662, «Misure di razionalizzazione della finanza pubblica» e successive modificazioni, prevedono il finanziamento, con quote vincolate delle risorse destinate al Servizio sanitario nazionale, di progetti regionali per il perseguimento degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale indicati nel Piano sanitario nazionale;

l'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 14 febbraio 2002 (Rep. atti n. 1387) definisce i criteri di priorità per l'accesso alle prestazioni diagnostiche e terapeutiche e sui tempi massimi di attesa;

l'articolo 52, comma 4, lettera *c)* della Legge 289/2002 dispone che, tra gli adempimenti a cui sono tenute, le regioni provvedano all'attuazione nel proprio territorio, nella prospettiva dell'eliminazione o del significativo contenimento delle liste di attesa, di adeguate iniziative, senza maggiori oneri a carico del bilancio dello Stato;

il comma 5 dell'art. 50 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito in legge n. 326 del 2003 e successivi provvedimenti dirigenziali del Ministero dell'economia e delle finanze, tra cui il decreto del Ragioniere Generale dello Stato del 18 marzo 2008, che hanno introdotto la raccolta delle informazioni relative al monitoraggio dei tempi di attesa;

l'articolo 1, comma 172, della legge 30 dicembre 2004, n. 311, che prevede la verifica del Ministero della salute sull'effettiva erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza compresa la verifica dei relativi tempi d'attesa;

il decreto ministeriale 8 luglio 2010, n. 135 sul «Regolamento recante integrazione delle informazioni relative alla scheda di dimissione ospedaliera, regolata dal decreto ministeriale 27 ottobre 2000, n. 380» che all'art. 1, comma 2, lett. *b)* prevede l'inserimento della data di prenotazione e della classe di priorità;

l'Intesa siglata dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 29 aprile 2010 (Rep. atti n. 52/CSR) definisce le Linee guida nazionali del sistema CUP;

la legge n. 120 del 3 agosto 2007 detta «Disposizioni in materia di attività libero-professionale intramuraria e altre norme in materia sanitaria»;

Si conviene

sul Piano nazionale di governo delle liste di attesa per il triennio 2010-2012, Allegato A, parte integrante del presente atto.

Roma, 28 ottobre 2010

Il presidente: Fitto

Il segretario: Siniscalchi



ALLEGATO A

PIANO NAZIONALE DI GOVERNO DELLE LISTE DI ATTESA PER IL TRIENNIO 2010-2012

1. INTRODUZIONE

Il fenomeno delle liste di attesa è presente in tutti gli Stati dove insiste un sistema sanitario universalistico e che offra un livello di assistenza avanzato. Per il peculiare impatto che riveste sia sull'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale che sul diritto dei cittadini all'erogazione delle prestazioni definite nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza, la realizzazione di un Piano Nazionale di governo delle liste d'attesa costituisce un impegno comune del Governo e delle Regioni, con la consapevolezza che non esistono soluzioni semplici e univoche, ma vanno poste in essere azioni complesse ed articolate, considerando in particolare la promozione del principio di appropriatezza nelle sue due dimensioni clinica ed organizzativa.

La gestione delle liste di attesa può trovare più facile soluzione se si individuano strumenti e modi di collaborazione di tutti gli attori del sistema, sia quelli operanti sul versante prescrittivo sia quelli di tutela del cittadino per una concreta presa in carico dei pazienti fin dal processo di definizione o approfondimento diagnostico da parte degli specialisti e delle strutture, prevedendo anche modelli di gestione integrata dell'assistenza per pazienti cronici nell'ambito delle cure primarie (Chronic Care Model), attraverso l'attuazione e gestione programmata dei protocolli diagnostici.

L'obiettivo deve essere quello di promuovere la capacità del SSN di intercettare il reale bisogno di salute, di ridurre l'inappropriatezza e di rendere compatibile la domanda con la garanzia dei LEA.

La soluzione del problema non può essere meramente quantitativa sul versante dell'organizzazione dell'offerta e dei volumi della produzione, ma deve coniugare il bisogno espresso con adeguate strategie di governo della domanda che tenga conto della applicazione di rigorosi criteri sia di appropriatezza che di priorità delle prestazioni.

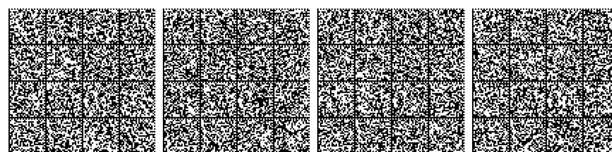
A tal fine, si conviene sulla necessità di individuare strumenti di governo clinico, ai diversi livelli del sistema, che coinvolgano direttamente tutti i professionisti prescrittori, ad integrazione degli interventi già previsti nei provvedimenti adottati a seguito del Piano Nazionale di contenimento dei tempi d'attesa 2006-2008.

Il governo delle liste d'attesa è, altresì, fortemente connesso ad altri processi che, sia a livello centrale che periferico, si ripercuotono decisamente sulle modalità organizzative del rapporto domanda-offerta, rispetto a cui deve essere perseguita una necessaria coerenza di sistema.

Nella ridefinizione di tali modalità operative, devono essere assicurati criteri per garantire l'omogeneità tra quanto indicato nel PNGLA e:

- le altre iniziative in corso finalizzate all'informatizzazione del ciclo prescrizione-prenotazione-referto, con particolare attenzione alle classi di priorità, fino alla digitalizzazione dei documenti stessi;
- gli obiettivi dei contratti e degli accordi collettivi nazionali, sia per quanto attiene le modalità prescrittive che per l'attività libero professionale intramuraria (ALPI);
- gli indirizzi definiti in materia di accreditamento istituzionale e per la stipula dei contratti con gli erogatori, in particolare per quanto riguarda la gestione trasparente e programmata del volume e della tipologia delle prestazioni oggetto degli accordi, anche in coerenza con quanto indicato nelle linee guida nazionali - sistema CUP.

Il PNGLA si propone di condividere un percorso per il governo delle liste di attesa finalizzato a garantire un appropriato accesso dei cittadini ai servizi sanitari che si realizza con l'applicazione di



rigorosi criteri di appropriatezza, del rispetto delle classi di priorità e della trasparenza del sistema a tutti i livelli.

Il presente Piano:

A. aggiorna l'elenco delle prestazioni diagnostiche, terapeutiche e riabilitative di assistenza specialistica ambulatoriale e di assistenza ospedaliera per le quali vanno fissati i tempi massimi di attesa da parte delle singole Regioni nell'ambito del proprio Piano;

B. individua le aree cardiovascolare e oncologica quali aree prioritarie per lo sviluppo di percorsi diagnostico terapeutici (PDT) e fissa i relativi tempi massimi di attesa a garanzia della tempestività della diagnosi e del trattamento;

C. prevede che, in caso di mancata fissazione da parte delle regioni dei tempi massimi di attesa delle prestazioni di cui alla lettera A e B, nelle regioni interessate si applichino direttamente i parametri temporali determinati nel presente Piano;

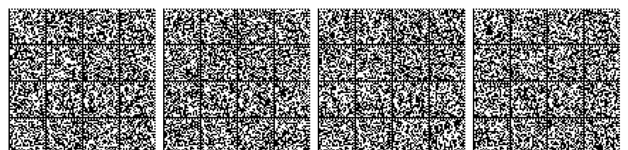
D. prevede l'utilizzo di una quota delle risorse di cui all'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, da vincolare alla realizzazione di specifici progetti regionali ai sensi dell'articolo 1, comma 34-bis della medesima legge, e di quelle previste nel Piano e-gov 2012 Obiettivo 4 – Progetto "Rete centri di prenotazione", anche al fine di realizzare il Centro Unico di Prenotazione (CUP) secondo le indicazione delle linee guida nazionali del Ministero della Salute;

E. promuove la valutazione ed il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva;

F. individua quali strumenti di rilevazione per il monitoraggio dei tempi di attesa:
- il flusso informativo dei tempi di attesa delle prestazioni ambulatoriali con modalità ex ante, basato sulla rilevazione semestrale in un periodo indice stabilito a livello nazionale;
- il flusso informativo con modalità ex post, attraverso il flusso ex art. 50 della legge 326/2003 per le finalità di monitoraggio delle prestazioni ambulatoriali, rendendo obbligatori i campi di cui al punto 7.1.A,;
- il flusso informativo SDO per le finalità di monitoraggio dei ricoveri ospedalieri;
- il flusso informativo dei tempi di attesa dei percorsi diagnostico terapeutici nell'area cardiovascolare e oncologica;
- il flusso informativo dei tempi d'attesa delle prestazioni erogate in libera professione intramuraria
- il flusso informativo per il monitoraggio delle sospensioni dell'erogazione delle prestazioni;

G. individua, a garanzia della trasparenza e dell'accesso alle informazioni su liste e tempi di attesa, la necessità di procedere, in via sistematica, al monitoraggio della loro presenza sui siti web di Regioni e Province Autonome e di Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate;

H. promuove l'acquisto delle prestazioni erogate in regime libero professionale dai professionisti all'interno dell'azienda nell'ambito del governo delle liste d'attesa; prevede il monitoraggio dell'ALPI per verificare il previsto rispetto dell'equilibrio tra prestazioni rese dal professionista in regime istituzionale e, rispettivamente, in libera professione intramuraria; promuove le attività informatizzate di prenotazione per le prestazioni erogate in libera professione, anche in



osservanza a quanto previsto al paragrafo 2.3, punto 2.3.2 delle Linee guida nazionali sul sistema CUP, di cui all'Accordo Stato-Regioni 29 aprile 2010;

l. ridefinisce le modalità di certificazione della realizzazione degli interventi in attuazione del presente Piano da parte del Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 9 della citata intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005.

2. LINEE GENERALI DI INTERVENTO CHE LE REGIONI GARANTISCONO PER UN APPROCCIO STRATEGICO AL PROBLEMA DEL GOVERNO DELLE LISTE DI ATTESA

Entro 60 giorni dall'emanazione delle linee guida da parte del Comitato LEA di cui al punto 9 del presente Piano, le Regioni e le Province Autonome recepiscono l'intesa e adottano un Piano regionale attuativo che garantisca:

1. la fissazione dei tempi massimi regionali per le prestazioni di cui al successivo punto 3; in caso di mancata fissazione da parte delle regioni dei tempi massimi di attesa per le prestazioni di cui alla lettera A e B di cui sopra, nelle regioni interessate si applicano direttamente i parametri temporali determinati nel presente Piano;

2. il governo della domanda di prestazioni, in particolare garantendo un ricorso appropriato alle attività del SSN attraverso diversi strumenti tra i quali l'uso sistematico delle classi di priorità, sia nella fase prescrittiva che di prenotazione, e il rispetto dei tempi e delle modalità previste dai sistemi di monitoraggio avviati;

3. la definizione e i criteri di utilizzo delle prestazioni richieste in classe P e di quelle, se previste, senza indicazione di priorità;

4. la messa in atto di procedure di verifica dell'appropriatezza prescrittiva, anche attraverso provvedimenti specifici che regolamentino le condizioni di erogabilità, con particolare riferimento:

    a. all'utilizzo delle classi di priorità,
    b. alla presenza del quesito diagnostico
    c. alla corretta identificazione delle prime visite e dei controlli.

5. la gestione razionale degli accessi, attraverso l'uso diffuso del sistema CUP, al fine di integrare in modo ottimale il complesso dell'offerta pubblica e privata accreditata con quello della domanda, per supportare la gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici: in tal senso si dovrà procedere al recepimento delle Linee guida nazionali sul sistema CUP, di cui all'Accordo Stato-Regioni 29 aprile 2010;

6. la definizione delle modalità alternative di accesso alla prestazione, nel caso in cui con l'ordinaria offerta aziendale non vengano garantite le prestazioni nei tempi massimi di attesa;

7. la trasmissione sistematica dei flussi informativi di monitoraggio delle liste e dei tempi d'attesa;

8. un'adeguata organizzazione delle attività in libera professione erogata dai professionisti per conto e a carico delle aziende, ai fini del contenimento dei tempi di attesa per le prestazioni particolarmente critiche; nonché la verifica e il controllo delle prestazioni erogate in libera



professione dai professionisti a favore e a carico dell'utente che ne fa richiesta, per le quali devono essere attivati percorsi di prenotazione differenziati rispetto alle prenotazioni in regime istituzionale, attraverso numeri telefonici, sportelli e agende dedicati;

9. lo sviluppo di iniziative di Information & Communication Technologies che prevedano, anche sulla base di quanto stabilito dalle Linee guida nazionali sul sistema CUP di cui all'Accordo Stato-Regioni 29 aprile 2010, lo sviluppo di funzionalità automatizzate per la gestione del processo di prescrizione, prenotazione e refertazione digitale, sistemi per l'accesso informatizzato ai referti e uso della telemedicina ;

10. l'informazione e la comunicazione sulle liste d'attesa in coerenza con quanto previsto nel PNGLA, promuovendo la partecipazione di utenti e di associazioni di tutela e di volontariato, per favorire sia un'adeguata conoscenza delle attività che delle modalità di accesso alla prenotazione delle prestazioni, attraverso sezioni dedicate e accessibili sui siti web regionali e aziendali, campagne informative, Uffici relazioni con il pubblico (URP), Carte dei servizi;

11. la vigilanza sistematica sulle situazioni di sospensione dell'erogazione delle prestazioni.

Le Regioni si impegnano a trasmettere il piano regionale **entro 20 giorni** dalla sua adozione al Ministero della Salute e al Comitato LEA.

3. ELENCO DELLE PRESTAZIONI E TEMPI MASSIMI DI ATTESA

Le prestazioni sono state individuate anche a partire dall'esperienza sperimentale di monitoraggio dei tempi di attesa svolta dall'AgeNaS in attuazione dell'Intesa Stato-Regioni del 28 marzo 2006. In particolare, sono state escluse dall'elenco di cui al PNCTA 2006-2008 alcune prestazioni che nelle rilevazioni attuate:
- non hanno presentato nessun problema di attesa nella maggioranza delle regioni;
- presentavano volumi dell'erogato talmente limitati da ridurre il valore aggiunto dell'informazione raccolta a livello di sistema, oltre a renderla facilmente sensibile a fattori contingenti;
- non rendevano possibile un'identificazione precisa ed affidabile;
- non erano erogate nel setting (ambulatoriale, day hospital, ricovero ordinario) previsto.

Sono state, invece, incluse alcune prestazioni che sono risultate critiche o che sono funzionali ad una visione completa dell'ambito osservato.
Sono da intendersi non incluse nel presente piano le prestazioni erogate nell'ambito dei piani regionali della prevenzione attiva per le quali i medesimi piani regionali abbiano previsto modalità di offerta attiva e di fissazione degli appuntamenti.

Per tutte le prestazioni oggetto di monitoraggio, il tempo massimo di attesa individuato dalla Regione dovrà essere garantito al 90% degli utenti che ne fanno richiesta, presso le strutture erogatrici indicate dal Piano Attuativo Aziendale (PAA).

3.1 PRESTAZIONI AMBULATORIALI

Nelle procedure di prenotazione delle prestazioni ambulatoriali specialistiche garantite dal SSN deve essere previsto l'uso sistematico dell'indicazione di prima visita e controllo, del quesito diagnostico e delle classi di priorità definite come di seguito:



- U (Urgente), da eseguire nel più breve tempo possibile e, comunque, entro 72 ore;
- B (Breve), da eseguire entro 10 giorni;
- D (Differibile), da eseguire entro 30 giorni per le visite o 60 giorni per gli accertamenti diagnostici;
- P (Programmata)

Ai fini della verifica del rispetto dei tempi d'attesa per le prestazioni ambulatoriali sono prese in considerazione esclusivamente le prime visite e le prime prestazioni diagnostiche/terapeutiche, ovvero quelle che rappresentano il primo contatto del paziente con il sistema relativamente al problema di salute posto, mentre sono escluse tutte le prestazioni di controllo e le prestazioni di screening.
In particolare, sono oggetto di monitoraggio 14 visite specialistiche e 29 prestazioni di diagnostica strumentale, di seguito elencate:

VISITE SPECIALISTICHE

Numero	Prestazione	Codice Nomenclatore	Codice Disciplina
1	Visita cardiologia	89.7	8
2	Visita chirurgia vascolare	89.7	14
3	Visita endocrinologica	89.7	19
4	Visita neurologica	89.13	32
5	Visita oculistica	95.02	34
6	Visita ortopedica	89.7	36
7	Visita ginecologica	89.26	37
8	Visita otorinolaringoiatrica	89.7	38
9	Visita urologica	89.7	43
10	Visita dermatologica	89.7	52
11	Visita fisiatrica	89.7	56
12	Visita gastroenterologica	89.7	58
13	Visita oncologica	89.7	64
14	Visita pneumologica	89.7	68

PRESTAZIONI STRUMENTALI

Numero	Prestazione	Codice Nomenclatore
Diagnostica per Immagini		
15	Mammografia	87.37.1 - 87.37.2
16	TC senza e con contrasto Torace	87.41 - 87.41.1
17	TC senza e con contrasto Addome superiore	88.01.2 – 88.01.1
18	TC senza e con contrasto Addome inferiore	88.01.4 – 88.01.3
19	TC senza e con contrasto Addome completo	88.01.6 – 88.01.5
20	**TC senza e con contrasto Capo**	87.03 – 87.03.1
21	**TC senza e con contrasto Rachide e**	88.38.2 – 88.38.1



	speco vertebrale	
22	TC senza e con contrasto Bacino	88.38.5
23	RMN Cervello e tronco encefalico	88.91.1 - 88.91.2
24	RMN Pelvi, prostata e vescica	88.95.4 - 88.95.5
25	RMN Muscoloscheletrica	88.94.1 – 88.94.2
26	RMN Colonna vertebrale	88.93 – 88.93.1
27	Ecografia Capo e collo	88.71.4
28	Ecocolordoppler cardiaca	88.72.3
29	Ecocolordoppler dei tronchi sovra aortici	88.73.5
30	Ecocolordoppler dei vasi periferici	88.77.2
31	Ecografia Addome	88.74.1 - 88.75.1 - 88.76.1
32	Ecografia Mammella	88.73.1 - 88.73.2
33	Ecografia Ostetrica - Ginecologica	88.78 - 88.78.2
Altri esami Specialistici		
34	Colonscopia	45.23 – 45.25 – 45.42
35	Sigmoidoscopia con endoscopio flessibile	45.24
36	Esofagogastroduodenoscopia	45.13 – 45.16
37	Elettrocardiogramma	89.52
38	Elettrocardiogramma dinamico (Holter)	89.50
39	Elettrocardiogramma da sforzo	89.41 – 89.43
40	Audiometria	95.41.1
41	Spirometria	89.37.1 – 89.37.2
42	Fondo Oculare	95.09.1
43	Elettromiografia	93.08.1

3.2 PRESTAZIONI IN REGIME DI RICOVERO

Ricomprendono 5 prestazioni erogate prevalentemente in regime di ricovero diurno e 10 in regime in ricovero ordinario.
Per i ricoveri di cui alle tabelle sotto riportate le Regioni e Province Autonome prevedono l'uso sistematico delle classi di priorità, definite in coerenza con quanto già indicato nell'ambito dell'Accordo dell'11 luglio 2002 e del PNCTA 2006-2008. In assenza di tali provvedimenti, le Regioni e Province Autonome applicano quanto previsto dall'Accordo dell'11 luglio 2002 e PNCTA 2006-2008

PRESTAZIONI IN DAY HOSPITAL//DAY SURGERY			
Numero	**Prestazione**	**Codice Intervento**	**Codice Diagnosi**
44	Chemioterapia (1)	99.25	V58.1
45	Coronarografia	88.55 - 88.56 - 88.57	
46	Biopsia percutanea del fegato (1)	50.11	
47	Emorroidectomia	49.46	
48	Riparazione ernia inguinale (1)	53.0 - 53.10	

(1) Le regioni che erogano la prestazione prevalentemente od esclusivamente in regime ambulatoriale, svolgeranno il monitoraggio in tale setting assistenziale;



PRESTAZIONI IN RICOVERO ORDINARIO			
Numero	**Prestazione (2)**	**Codice Intervento**	**Codice Diagnosi**
49	Interventi chirurgici tumore Mammella	Categoria 85.4	Categoria 174
50	Interventi chirurgici tumore Prostata	60.5	185
51	Interventi chirurgici tumore colon retto	45.7x - 45.8; 48.5 – 48.6	Categorie 153 – 154
52	Interventi chirurgici tumori dell'utero	Da 68.3 a 68.9	Categoria 182
53	By pass aortocoronarico	36.10	
54	Angioplastica Coronarica (PTCA)	Categoria 36.0	
55	Endoarteriectomia carotidea	38.12	
56	Intervento protesi d'anca	81.51 - 81.52 - 81.53	
57	Interventi chirurgici tumore del Polmone	32.3 – 32.4 – 32.5 – 32.9	
58	Tonsillectomia	28.2 – 28.3	

(2) le regioni che erogano la prestazione prevalentemente od esclusivamente in regime di day surgery o one day surgery svolgeranno il monitoraggio in tale setting assistenziale

3.3 PRESTAZIONI INSERITE IN PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI NELL'AREA CARDIOVASCOLARE E ONCOLOGICA

Le malattie del sistema cardiocircolatorio e i tumori si confermano essere da ormai molti anni le principali cause di morte nel nostro Paese. Parte di questi decessi potrebbe essere evitata non solo attraverso azioni di prevenzione primaria e secondaria, ma anche attraverso interventi tempestivi in termini di diagnosi e cura, nell'ambito di appropriati percorsi diagnostico terapeutici (PDT).

Pertanto, in questi ambiti, va prevista una tempistica nell'erogazione delle prestazioni che consenta di garantire ad ogni paziente lo svolgimento dei PDT in tempi adeguati, nonché modalità di comunicazione e informazione per l'utente e i familiari rispetto ai PDT previsti e alla relativa tempistica di erogazione.

Sia in ambito cardiovascolare che oncologico, ai fini dell'erogazione sequenziale e coordinata delle prestazioni ricomprese nei percorsi diagnostico terapeutici, le Regioni e PA individuano specifici Pacchetti Ambulatoriali Complessi (PAC) e, anche ai fini della appropriatezza organizzativa, ne promuovono l'erogazione attraverso il day service.

Le Regioni, relativamente alle patologie individuate, definiscono specifici percorsi correlati alle patologie oncologiche e cardio-vascolari sulla scorta delle linee guida già disponibili in ambito nazionale e internazionale, con particolare riferimento a quanto prodotto dal Sistema Nazionale Linee Guida.

Le Regioni assicurano la diffusione, l'implementazione ed il monitoraggio delle linee guida adottate per la gestione dei PDT, facendo riferimento a quanto riportato nel Manuale metodologico per produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica, edito a maggio 2002 dall'ISS e dall'AgeNaS.

Le Regioni, altresì, implementano modelli di integrazione territorio-ospedale, affinché siano assicurate le formule organizzative per la presa in carico del paziente che viene avviato ad un PDT. In tal senso, il PDT deve essere inteso come una serie di attività, alcune erogate in regime ambulatoriale altre in condizione di degenza ospedaliera, finalizzate alla gestione programmata ed appropriata di un problema assistenziale complesso, secondo priorità temporali e modalità d'accesso differenziati a seconda della gravità del singolo caso.



Le Regioni si impegnano a monitorare i PDT, in considerazione dei tempi massimi d'attesa sia per la formulazione della diagnosi clinica sia per l'avvio della terapia appropriata per quella condizione patologica. Lo scopo del monitoraggio è verificare che i pazienti con determinati problemi di salute abbiano completato i PDT in tempi congrui. I tempi massimi d'attesa per ciascun PDT, per le patologie oggetto di monitoraggio, non potranno essere superiori ai 30 giorni per la fase diagnostica e 30 giorni per l'inizio della terapia dal momento dell'indicazione clinica per almeno il 90% dei pazienti.

L'AgeNaS, in collaborazione con le Regioni, le Province Autonome e il Ministero della Salute, **entro 60 giorni** dall'approvazione del PNGLA:

- predispone la metodologia per il monitoraggio, anche in considerazione di quanto già definito a tale proposito nell'ambito del Mattone "Tempi di Attesa";
- individua le patologie oggetto di monitoraggio, con riferimento alle condizioni cliniche a forte impatto sociale per gravità, frequenza e costi, e definisce i relativi tempi massimi d'attesa per ciascun PDT, che comunque non potranno essere superiori ai 30 giorni per la fase diagnostica e 30 giorni per l'inizio della terapia dal momento dell'indicazione clinica.

L'AgeNaS, in collaborazione con le Regioni, le Province Autonome e il Ministero della Salute, **entro 4 mesi** dalla definizione della metodologia di cui sopra, provvede:

- a definire le tempistiche di attuazione del processo di implementazione di tale metodologia
- a definire le modalità e le periodicità della rilevazione dei dati del monitoraggio per l'invio al Ministero della Salute e al Comitato LEA.

3.3.1 AREA CARDIOVASCOLARE

L'impatto delle malattie afferenti a questa area, in termini di mortalità, morbosità ma anche sui ricoveri ospedalieri, si mantiene elevato e tende ancora a crescere.

Dal quadro epidemiologico consegue che grande attenzione deve essere dedicata sia alle attività di prevenzione, diagnosi e cura che all'organizzazione di tali attività, in un'ottica di "rete" integrata dei servizi.

Diverse esperienze internazionali e nazionali hanno dimostrato che l'organizzazione in rete è il riferimento più logico nell'ambito dell'assistenza al paziente con malattia cardiovascolare, rappresentando non solo un sistema di collegamento tra tutte le componenti assistenziali ma anche e soprattutto un sistema di sicurezza e di protezione per il paziente, in ogni fase dell'articolarsi dell'assistenza. L'organizzazione assistenziale secondo il modello a rete si fonda sui collegamenti veloci tra territorio, centri periferici e centri di riferimento, consentendo di orientare opportunamente l'assistenza in un contesto sovraospedaliero secondo le caratteristiche di rischio del paziente, definita nell'ambito dei percorsi diagnostico terapeutici, ed i tempi previsti di intervento.

Le strutture della rete devono integrarsi tra loro, nonché con il sistema regionale dell'emergenza e con le strutture per la riabilitazione e la lungodegenza, e devono essere dislocate sul territorio in modo da ottimizzare le connessioni funzionali tra ospedali periferici e centri di riferimento, utilizzando specifici protocolli operativi.

A seguito della prima visita specialistica, che dovrà essere garantita secondo le priorità indicate al punto 3.1, una volta confermato il sospetto clinico formulato, dovrà essere garantito l'avvio di un percorso diagnostico e terapeutico (PDT), che consenta la definizione puntuale del problema e l'esecuzione dell'atto terapeutico necessario alla sua soluzione entro i tempi massimi di attesa indicati per ciascuna delle due fasi.

Le Regioni, sulla base delle linee guida definite in ambito nazionale e internazionale, con particolare riferimento a quanto prodotto dal Sistema Nazionale Linee Guida, definiscono le modalità di attuazione dei PDT individuati, secondo la procedura sopraindicata.



Nell'ambito del percorso, laddove sia posta l'indicazione all'intervento chirurgico, le Regioni individuano l'uso sistematico delle classi di priorità per l'accesso al ricovero,.

3.3.2 AREA ONCOLOGICA

I tumori rappresentano circa il 30% di tutte le cause di decesso e costituiscono la seconda causa di morte nel nostro Paese, in particolare la prima fra gli adulti e la seconda fra gli anziani.

Sulla base delle stime di incidenza e mortalità per malattie oncologiche in Italia, si può prevedere che nel 2010 nel nostro Paese si verificheranno circa 255 mila nuovi casi di tumore e 122 mila decessi dovuti a tali patologie.

A fronte di tali evidenze, risulta sempre più evidente la necessità di garantire adeguate modalità organizzative, attraverso un'assistenza in rete, la tempestività della diagnosi e dell'avvio delle procedure terapeutiche.

Come ribadito anche nel documento del Piano oncologico nazionale 2010-2012, è necessario garantire una presa in carico globale del malato fin dall'inizio del percorso diagnostico-terapeutico, attraverso un approccio multidisciplinare e multidimensionale.

Il coordinamento di tutte le azioni, sia in ambito ospedaliero che territoriale, è fondamentale ai fini del raggiungimento di livelli standard di qualità, corretta allocazione di risorse ed equità nell'accesso alle cure.

Attraverso la Rete è possibile assicurare non solo il percorso strettamente oncologico, ma anche il coordinamento con i servizi territoriali deputati all'assistenza domiciliare, ai percorsi riabilitativi e alle cure palliative.

A seguito della prima visita oncologica, che dovrà essere garantita secondo le priorità indicate al punto 3.1, si definisce il percorso diagnostico e terapeutico (PDT) del paziente che consenta la definizione puntuale del problema e l'esecuzione dell'atto terapeutico necessario alla sua soluzione entro i tempi massimi di attesa indicati per ciascuna delle due fasi.

Le Regioni definiscono le modalità di attuazione dei PDT individuati, secondo la procedura sopraindicata, sulla scorta delle linee guida già disponibili in ambito nazionale e internazionale, con particolare riferimento a quanto già prodotto, dal Sistema Nazionale Linee Guida.

4. PROGRAMMI ATTUATIVI AZIENDALI

Entro 60 giorni dall'adozione del Piano regionale di governo delle liste d'attesa, le Aziende sanitarie adottano un programma attuativo aziendale, in coerenza con quanto definito in ambito regionale.

Il programma attuativo aziendale provvede a recepire i tempi massimi di attesa individuati dal Piano regionale e a prevedere le misure da adottare in caso di superamento dei tempi massimi stabiliti, senza oneri aggiuntivi a carico degli assistiti, se non quelli dovuti come eventuale quota per la partecipazione alla spesa (ticket).

Il programma attuativo aziendale individua le modalità o la specificazione delle strutture erogatrici nell'ambito delle quali i tempi massimi di attesa per le prestazioni di cui al punto 3 sono garantiti almeno al 90 % dei cittadini richiedenti e assicura la diffusione e l'accesso a tali informazioni utilizzando gli strumenti di comunicazione disponibili (tra i quali i siti web aziendali), nonché prevedendone la disponibilità anche presso le strutture di abituale accesso dei cittadini (farmacie, ambulatori dei medici di medicina generale e dei pediatri di famiglia).



5. RISORSE PER IL PIANO DI GOVERNO DELLE LISTE DI ATTESA

Le Regioni si impegnano a destinare una quota delle risorse di cui all'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, da vincolare alla realizzazione di specifici progetti regionali ai sensi dell'articolo 1, comma 34-*bis*, della medesima legge, utilizzando anche quanto previsto nel Piano e-gov 2012, Obiettivo 4 – Progetto "Rete centri di prenotazione", per il perseguimento degli obiettivi del presente Piano nazionale, anche al fine di realizzare un sistema che assicuri ai cittadini la possibilità di prenotare le prestazioni tramite un Centro unico di prenotazione (CUP) al fine di interfacciare in modo ottimale il complesso dell'offerta con quello della domanda, e per supportare la gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici, sulla base delle indicazioni riportate nelle linee guida nazionali sul sistema CUP del Ministero della Salute di cui all'accordo Stato-Regioni del 29 aprile 2010.

6. ATTIVITA' LIBERO PROFESSIONALE INTRAMURARIA (ALPI)

Le prestazioni erogate in regime libero professionale dai professionisti in favore dell'azienda, come previsto dall'art. 55 comma 2 del CCNL della dirigenza del 8 giugno 2000, costituiscono un ulteriore possibile strumento per il governo delle liste ed il contenimento dei tempi d'attesa, in quanto tali prestazioni possono contribuire ad integrare l'offerta istituzionale, allorquando una ridotta disponibilità, anche temporanea, di prestazioni in regime istituzionale metta a rischio la garanzia di assicurare al cittadino le prestazioni all'interno dei tempi massimi regionali. Questa libera professione "aziendale" andrà concordata con i professionisti e sostenuta economicamente dall'azienda, riservando al cittadino solo la eventuale partecipazione al costo (ticket).

Per quanto riguarda, invece, le prestazioni libero professionali erogate su richiesta e per scelta dell'utente e a totale suo carico, è necessario, come ribadito dalle Linee guida nazionali del sistema CUP del 29 aprile 2010, che le Regioni prevedano modalità di gestione separata delle prenotazioni rispetto alle prestazioni istituzionali erogate a carico del S.S.N., attraverso sistemi centralizzati e preferibilmente informatizzati; le Regioni, inoltre, provvedono ad attivare forme di controllo sul volume di tali prestazioni e sui relativi tempi di attesa, sia per le attività ambulatoriali che per quelle di ricovero, al fine di garantire il corretto rapporto tra il regime istituzionale di erogazione delle prestazioni e quello in libera professione.

7. FLUSSO INFORMATIVO

Vengono attivati il monitoraggio ex ante ed ex post del fenomeno liste di attesa delle prestazioni ambulatoriali di cui al paragrafo 3.1, nonché il monitoraggio delle attività di ricovero tramite SDO, il monitoraggio delle eventuali sospensioni delle attività di erogazione delle prestazioni.

A tal fine, **entro 30 giorni** dall'adozione del presente Piano, vengono definite apposite linee guida sulle modalità di rilevazione e trasmissione dei flussi sopra riportati, in accordo tra Ministero, Regioni e Province Autonome ed AgeNaS.

Vengono, altresì, avviati il monitoraggio dei percorsi diagnostici e terapeutici in ambito cardiovascolare e oncologico ed il monitoraggio delle prestazioni ambulatoriali di cui al punto 3.1 erogate in attività libero professionale intramuraria (ALPI).

7.1 Monitoraggio dei tempi di attesa per le prestazioni ambulatoriali e di ricovero

A. Il monitoraggio del fenomeno dei tempi di attesa per le prestazioni ambulatoriali viene effettuato attraverso 2 modalità:



- modalità ex post, rilevato attraverso il flusso informativo dell'art. 50 della legge 326/2003 che, nell'aggiornamento del comma 5 del decreto del Ministero dell'Economia e Finanze del 18 marzo del 2008, è stato implementato delle informazioni necessarie al suddetto monitoraggio; i dati raccolti mensilmente nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) sono relativi alle prestazioni ambulatoriali di cui al paragrafo 3.1 erogate presso le strutture indicate nei programmi attuativi aziendali.

  Per rendere fruibili i campi che rappresentano le dimensioni di analisi del fenomeno, Stato e Regioni concordano di prevedere l'obbligatorietà, garantendo la progressiva copertura fino alla messa a regime prevista per il 1 gennaio 2011, dei dati relativi al primo accesso (visite, esami) per differenziare le prestazioni rispetto ai successivi controlli, alla classe di priorità e alla garanzia dei tempi massimi, che permette di distinguere tra chi non rinuncia alla garanzia dei tempi massimi e chi vi rinuncia in relazione alla libera scelta dell'utente che rifiuta la prima disponibilità. Le soglie di riferimento per la copertura dei suddetti campi corrispondono al 70% per il IV trimestre 2010 e al 90% per il 2011.

  Inoltre, tali informazioni dovranno essere accompagnate dal dettaglio delle strutture presenti nell'ambito territoriale in cui deve essere garantito il rispetto dei tempi massimi di attesa al 90% degli utenti.

- modalità ex ante, basata sulla rilevazione in un periodo indice stabilito a livello nazionale, come previsto nel PNCTA 2006-2008, in continuità con i monitoraggi condotti dall'AgeNaS, le Regioni avviano una rilevazione dei dati sui tempi di attesa per le prestazioni ambulatoriali di cui al punto 3.1, in modalità ex ante effettuata in una settimana indice con cadenza semestrale, trasmettendo i risultati sintetici delle rilevazioni al Ministero della Salute;

B. Il monitoraggio del fenomeno dei tempi di attesa per le prestazioni erogate in regime di **ricovero**, per la periodica rilevazione dei tempi di attesa utilizza il flusso SDO. Per garantire la qualità del dato relativo alla data di prenotazione del ricovero, è obbligatorio l'utilizzo delle Agende di Prenotazione dei Ricoveri nel formato e con le modalità previste nel documento prodotto dal Mattone "Tempi di Attesa": Linee guida per la agende di prenotazione dei ricoveri ospedalieri programmabili, tenuto conto di quanto già disciplinato dall'articolo 3, comma 8 della legge n. 724/1994, che prevede l'obbligo delle aziende sanitarie locali, dei presidi ospedalieri delle aziende ospedaliere di tenere il registro delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, di diagnostica strumentale e di laboratorio e dei ricoveri ospedalieri.

I monitoraggi di cui sopra sono effettuati, secondo linee guida condivise con le Regioni, le PA e l'Agenas, a cura del Ministero della salute che provvederà a rendere disponibili i relativi risultati.

7.2 Monitoraggio delle sospensioni delle attività di erogazione

Il comma 282 dell'articolo 1 della legge finanziaria 2006 stabilisce che alle aziende sanitarie ed ospedaliere è vietato sospendere le attività di prenotazione delle prestazioni di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 29 novembre 2001. Le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano devono adottare le disposizioni per regolare i casi in cui la sospensione dell'erogazione delle prestazioni è ammessa perché legata a motivi tecnici. Il Ministero della Salute rileva semestralmente le eventuali sospensioni delle attività di erogazione delle prestazioni e rende disponibili i relativi risultati.



7.3 Monitoraggio dei percorsi dei pazienti con patologie oncologiche e cardiovascolari

Il Monitoraggio dei PDT delle patologie oncologiche e cardiovascolari sarà attuato secondo le modalità descritte al punto 3.3 del presente piano.

7.4 Monitoraggio dell'attività libero professionale intramuraria

L'AgeNaS, sulla base delle esperienze già maturate relative sia ai monitoraggi sui tempi di attesa delle prestazioni erogate in attività istituzionale e sia alla sperimentazione dei tempi di attesa delle prestazioni erogate in ALPI, condotta su indicazione dell'"Osservatorio Nazionale per l'Attività Libero Professionale", individua le procedure per il monitoraggio delle prestazioni ambulatoriali libero professionali di cui al punto 3.1, erogate a favore e a carico dell'utente, con riferimento alle modalità di prenotazione, al numero di prestazioni erogate e ai relativi tempi di attesa.

L'AgeNaS entro 60 giorni dall'approvazione del presente Piano provvederà a definire le Linee guida per il monitoraggio dell'ALPI , in collaborazione con il Ministero della Salute, le Regioni e le Province Autonome e successivamente a trasmettere annualmente al Ministero della Salute e all'Osservatorio Nazionale per l'Attività Libero Professionale i risultati di tale attività.

8. MONITORAGGIO SITI WEB

L'informazione e la comunicazione sulle liste d'attesa vanno sostenuti e potenziati attraverso strumenti finalizzati a sviluppare e rafforzare la multicanalità nell'accesso alle informazioni, attraverso campagne informative, Uffici relazioni con il pubblico (URP), Carte dei servizi, ma anche realizzando sui siti web regionali e aziendali delle sezioni dedicate e facilmente accessibili.

Sulla base delle 3 rilevazioni nazionali condotte dal Ministero della Salute, i cui risultati sono disponibili sul Portale, si conviene di procedere in tale attività di monitoraggio in maniera sistematica sia per l'ambito ambulatoriale che per quello dei ricoveri, con cadenza annuale, su tutto il territorio nazionale secondo modalità condivise tra Ministero della Salute, AgeNaS, Regioni e Province Autonome.

I risultati del monitoraggio saranno diffusi attraverso il Portale del Ministero della Salute.

9. CERTIFICAZIONE DA PARTE DEL COMITATO PERMANENTE PER LA VERIFICA DELL'EROGAZIONE DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA (LEA)

Il Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA), di cui all'articolo 9 della Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, aggiorna, **entro 30 giorni** dalla stipula della presente intesa, la linea guida per la metodologia di certificazione degli adempimenti dei piani regionali, tenendo conto di quanto il piano stesso prevede.

10A13705



ACCORDO 28 ottobre 2010.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento relativo a «Linee guida per l'applicazione delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare». (Repertorio atti n. 192/CSR del 28 ottobre 2010).

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 28 ottobre 2010;

Visti gli articoli 2, comma 2, lett. *b)* e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 marzo 2005 recante «Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

Vista la nota in data 17 giugno 2010, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso, ai fini del perfezionamento di un apposito accordo in questa Conferenza, il documento in oggetto con allegati tre Modelli di manuali di qualità denominati, rispettivamente, «Preparazioni estemporanee di radio farmaci», «Preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo"» e «Preparazioni estemporanee in cui si effettua la marcatura di materiale autologo del paziente (leucociti, eritrociti, piastrine)»;

Considerato che, in data 24 giugno 2010, la proposta di accordo di cui trattasi è stata inoltrata alle Regioni ed alle Province autonome;

Rilevato che, nel corso dell'incontro tecnico svoltosi il 12 luglio 2010, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche al documento di cui trattasi;

Vista la nota del 23 luglio 2010, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una nuova versione dello schema di accordo in oggetto che tiene conto delle proposte di modifica formulate dalle Regioni e Province autonome nel corso della predetta riunione;

Vista la lettera in data 2 agosto 2010 con la quale la predetta definitiva versione della proposta di accordo di cui trattasi è stata diramata alle Regioni e alle Province autonome;

Considerato che, in data 5 ottobre 2010, la Regione Veneto, Coordinatrice interregionale in sanità, ha comunicato l'avviso tecnico favorevole;

Vista la nota in data 22 ottobre 2010, con la quale il Ministero della salute ha precisato che le modifiche concordate nel corso della riunione tecnica del 12 luglio 2010 sono contenute nelle «linee guida» inviate con nota in data 23 luglio u.s. e che i «Modelli di manuale di qualità» ad esse allegati sono rimasti invariati rispetto a quanto già trasmesso in data 17 giugno 2010;

Considerato che, in data 22 ottobre 2010, la predetta nota è stata portata a conoscenza delle Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano;

Acquisito nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano;

Sancisce accordo

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, nei seguenti termini;



Considerati:

il decreto del Ministro della salute 2 maggio 2002, recante «Pubblicazione della XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia contenute nella XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

la Monografia Generale relativa a «Preparazioni Radiofarmaceutiche» contenuta nella XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modifiche e integrazioni, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE»;

il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 4 luglio 2008, recante «Proroga del termine per l'entrata in vigore delle "Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare", contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 3 dicembre 2008, recante «Pubblicazione della XII edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 16 luglio 2009, recante «Ulteriore proroga del termine per l'entrata in vigore delle "Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare", contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

il decreto del Ministro della salute 24 giugno 2010, recante «Proroga del termine per l'entrata in vigore delle "Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare", contenute nel I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»;

Si conviene

sulle «Linee Guida per l'applicazione delle "Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare" nei termini di cui all'allegato sub A parte integrante del presente atto».

Roma, 28 ottobre 2010

Il presidente: FITTO

Il segretario: SINISCALCHI



ALLEGATO *SUB-A*

LINEA GUIDA PER L'APPLICAZIONE DELLE NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI IN MEDICINA NUCLEARE



Introduzione

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) sono un complesso di indicazioni tecniche, pertinenti l'organizzazione e gestione delle attività relative alla preparazione dei radiofarmaci, a cui le strutture di medicina nucleare dovranno attenersi per rispondere a quanto disposto dal D.M. 30/03/2005.

Una puntuale valutazione della realtà italiana ha evidenziato le criticità incontrate dalle strutture interessate nell'applicazione di tale normativa; tali difficoltà originano soprattutto dal variegato panorama della Medicina Nucleare in Italia, che vede un elevato numero di strutture medie e medio – piccole presso le quali vengono svolte attività di preparazione di radiofarmaci semplici (utilizzazione di kit) e preparazioni complesse.

Per consentire la regolare prosecuzione delle attività clinico-assistenziali nelle strutture di Medicina Nucleare unitamente al loro adeguamento al disposto normativo, l'entrata in vigore delle Norme di Buona Preparazione, è stata prorogata al 30 giugno 2010, attraverso l'adozione del Decreto Ministeriale 16 luglio 2009.

Al fine di valutare il metodo migliore per rispondere alle richieste delle Strutture di Medicina Nucleare di avere una serie di linee guida pratiche, di semplice attuazione e che – pur calate nella realtà clinica giornaliera – consentissero di operare nel rispetto dei principi generali previsti dalla normativa, è stato costituito un "Gruppo di lavoro sui radiofarmaci" composto da rappresentanti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'Istituto Superiore di Sanità, del Segretariato della Farmacopea Ufficiale, dell'Agenzia Italiana del Farmaco, della Conferenza Stato-Regioni, dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare e della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera.

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver valutato in maniera approfondita il contenuto tecnico allegato al D.M. 30/03/05, ha elaborato la linea guida e gli allegati modelli di Manuale di qualità per offrire

La Linea guida offre agli Operatori una traccia, operativa, per realizzare l'adeguamento alle NBP-MN e permettere una attuazione armonizzata da parte delle strutture interessate



del D.M. 30 marzo 2005, pur lasciando alle singole strutture l'opportunità di realizzare dei manuali di qualità adatti alle specifiche attività clinico-assistenziali.

La Linea guida prende in considerazione, separatamente, diversi aspetti della preparazione dei radiofarmaci relativamente a preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo.
In relazione a ciò sono stati redatti modelli di manuale di qualità, che fanno parte integrante della Linea guida stessa. Tali modelli possono costituire la base iniziale per la stesura e/o implementazione del manuale di qualità da adottare nelle realtà locali, con lo scopo di perseguire standard di qualità e sicurezza sempre più elevati che prevedano anche il periodico aggiornamento dei manuali stessi, con una frequenza almeno triennale.
La presente Linea guida descrive per capitoli i punti comuni relativamente alle diverse attività concernenti la preparazione dei radiofarmaci in Medicina nucleare; per quanto concerne la gestione degli aspetti specifici, la Linea guida fa esplicito rimando al contenuto dei modelli per la preparazione dei manuali di qualità.

Riferimenti
I riferimenti della Linea guida sono:
Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs. 230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.
Farmacopea Europea, ultima edizione.
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
Manuale di Qualità Aziendale, eventualmente Dipartimentale e di Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare.

Campo di Applicazione
La presente Linea guida ed il Manuale di Qualità, di cui sono allegati alla presente alcuni modelli, devono essere applicati alle strutture di MN come indispensabile strumento



metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni semplici, alle preparazioni estemporanee e alle preparazioni estemporanee con materiale autologo di radiofarmaci.

Lista di distribuzione

La presente Linea guida e i manuali da essa derivanti, devono essere distribuiti dal Direttore dell'UO o Servizio di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nell'UO o Servizio di Medicina Nucleare, o in qualunque struttura di Medicina Nucleare.

Copia cartacea della stessa documentazione deve essere a disposizione di tutti per la consultazione ed essere possibilmente disponibile e reperibile per consultazione informatica.

I Manuali di Qualità derivanti dall'applicazione della presente Linea guida devono essere sottoposti a revisione almeno ogni tre anni.

Premessa

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.

La missione della MN è quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni sopraccitate secondo procedure validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

A tale scopo:

- Deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" cui deve istituzionalmente fornire assistenza;
- Deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- Deve impiegare personale medico e non-medico (Inserire le figure presenti con il relativo titolo professionale) adeguatamente formato e continuativamente



aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali di Educazione Continua in Medicina (ECM);

- Deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:

- efficaci: utilizzando le tecnologie di cui è stata dimostrata la validità; garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- appropriate: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- sicure: tutti i settori assistenziali, infatti, sono preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- coerenti con i principi dell'etica professionale e sociale;
- efficienti: producendo benefici in termini di salute minimizzando i rischi clinici e i costi;
- accessibili: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- continuative: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

La Struttura di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti e del personale necessario allo svolgimento delle funzioni, avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

Il valore condiviso da tutti gli operatori della Struttura deve essere quello di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate, siano esse di diagnostica o di terapia con radiofarmaci. Strumento indispensabile a garanzia di qualità è l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.



- deve approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- deve predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle seguenti azioni:
  - approvazione delle operazioni di preparazione;
  - approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
  - approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità

- deve gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;
- deve verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- deve effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità;
- deve verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione

- deve predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- deve assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- deve approvare le operazioni di preparazione;
- deve verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.



In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" devono costituire il riferimento normativo cui deve conformarsi l'Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare per quanto riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno del laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato. L'Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, al Regolamento di Radioprotezione emesso dalla Fisica Sanitaria e ai regolamenti interni della struttura.

Organigramma

L'Unità Operativa, Servizio o struttura di Medicina Nucleare deve mantenere disponibile una lista aggiornata di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle.

Organigramma Funzionale

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN. Nel caso di risorse umane limitate una stessa unità di personale può ricoprire più di un ruolo tra quelli previsti dalle Norme di Buona Preparazione, fermo restando che l'esecuzione della preparazione e l'esecuzione del controllo di qualità devono essere affidate a due persone fisicamente distinte

Il Responsabile generale

- deve assicurare che la struttura abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- deve garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- deve assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- deve individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;



Il Responsabile del Controllo di Qualità

- deve predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- deve approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- deve verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc..;
- deve assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali.

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.

Organigramma nominativo

L'Unità Operativa o il Servizio di Medicina Nucleare e qualunque struttura di Medicina Nucleare deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale devono essere chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto precedente.



Documentazione

L'impostazione di un sistema di assicurazione della qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco, che deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.

- Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione del radiofarmaco devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:
- Personale:
- accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento
- Ambienti e aree di lavoro :
- gestione aree classificate
- procedura per pulizia e disinfezione dei locali
- Attrezzature:
- Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione
- Processo:
- Gestione delle materie prime
- Gestione del magazzino
- Convalida di processo
- Operazioni svolte in asepsi
- Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- Procedura di preparazione del radipofarmaco
- Procedura di controllo di qualità del radiofarmaco
- Gestione dei certificati di analisi
- Gestione dei risultati fuori specifica
- Confezionamento ed etichettatura del preparato radiofarmaceutico
- Gestione degli studi di stabilità



- Gestione del Batch Record
- Archiviazione dei dati
- Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- Gestione dei sistemi computerizzati
- Gestione dei cambiamenti
- Gestione delle deviazioni
- Gestione dei reclami
- Gestione dei contratti esterni
- Assicurazione della Qualità:
- Procedura di Autoispezione

- Le POS, che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, originano la seguente modulistica:
- Logbook degli strumenti
- Certificati di analisi

Rapporto dei risultati analitici fuori specifica
Schede di addestramento e formazione del personale
Batch Record
Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione
Rapporti di manutenzione della strumentazione
Richiesta di cambiamento
Scheda di pulizia
Foglio di lavorazione
Rapporto di autoispezione
Rapporto di deviazione
Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN.

Gestione dei Cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere giustificate, documentate e approvate dalle funzioni responsabili. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida devono venire attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.

I cambiamenti possono riguardare:



- un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ambiente di processo
- metodologia di preparazione
- metodologia di controllo di qualità
- qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.



Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio degli ambienti, zone di lavoro e attrezzature è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Quanto indicato nei Manuali non deve essere considerato esaustivo, ma piuttosto suscettibile di continuo miglioramento alla luce degli sviluppi tecnologici futuri. Le indicazioni riportate in questa linea guida sono da considerare pertanto propedeutiche alla realizzazione, in tempi brevi, di un più elevato standard di qualità e sicurezza che faccia riferimento agli ambienti classificati, con l'obiettivo del raggiungimento progressivo di una condizione di eccellenza.

Materie Prime

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Preparazione e Controllo di Qualità

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Produzione e controlli di processo

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Convalida del Processo

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.



Stabilità del preparato

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Confezionamento ed etichettatura

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Aspetti microbiologici del preparato

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Sistemi computerizzati

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.

Formazione

Per ciascuna attività (preparazioni semplici -KIT-, preparazioni estemporanee e preparazioni estemporanee con materiale autologo) il dettaglio delle modalità alle quali attenersi è riportato nello specifico modello di manuale allegato alla presente Linea guida.



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Preparazioni Estemporanee-STRUTTURAMN Rev.	Pag. 1/19 Data:

Preparazioni estemporanee di radiofarmaci: modello per la preparazione di un manuale di qualità

Dipartimento .... – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via.........., n....... – c.a.p. ...., città | tel. .... | fax. ....e-mail: ....



Logo Aziendale	Dipartimento…… STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Preparazioni Estemporanee-STRUTTURAMN Rev.	Pag. 2/19 Data:

Indice

1. Lista di distribuzione

Il presente manuale deve essere distribuito dal Direttore della STRUTTURA di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nella STRUTTURA di Medicina Nucleare.
Copia cartacea della stessa deve essere collocata presso …………… a disposizione di tutti per la consultazione (indicare eventuale sistema di consultazione informatica).

2. Emissione

Revisione	Data	Redazione	Verifica	Approvazione
Rev.0	data di emissione	Nome e Cognome del/i redattore/i	Nome e Cognome RAQ (firma)	Nome e Cognome Direttore STRUTTURA MN (firma)

Dipartimento ……………………………… – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via………, n…… – c.a.p. …………., città | tel. …………………| fax. ……………..e-mail: ………………………



3. Revisioni

Il presente Manuale di Qualità deve essere sottoposto a revisione almeno ogni tre anni.

4. Riferimenti

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs.230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.
Farmacopea Europea, ultima edizione.
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
Manuale di Qualità .... (Aziendale eventualmente Dipartimentale e di UOMN, se presenti)

5. Abbreviazioni

CQ = Controllo Qualità
ECM = Educazione Continua in Medicina
HPLC = Cromatografia Liquida ad Alta Pressione
IO = Istruzioni Operative
IQ = Qualifica dell'Installazione
MN = Medicina Nucleare
NBP-MN = Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare
OQ = Qualifica Operativa
PET = Tomografia ad Emissione di Positroni
POS = Procedure Operative Standard
PQ = Qualifica della Performance
SPE = Estrazione in fase solida
SSN = Sistema Sanitario Nazionale
STRUTTURA = Unità operativa semplice o complessa di Medicina Nucleare

6. Campo di Applicazione

Il presente Manuale di Qualità deve essere applicato nella STRUTTURA di MN come indispensabile strumento metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni estemporanee di radiofarmaci.

7. Premessa

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.
La missione della MN è quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni sopraccitate secondo procedure

Documentazione relativa

NOTA(1)

- ✓ Autorizzazione della STRUTTURA di MN
- ✓ Linee guida di settore



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Preparazioni Estemporanee-STRUTTURAMN Rev.	Pag. 4/19 Data:

validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

A tale scopo:

- deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" cui può istituzionalmente fornire assistenza;
- deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- deve impiegare personale medico e non-medico, adeguatamente formato e continuativamente aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali ECM allo scopo di rispondere in tempi sostenibili alle sempre nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo;
- deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:

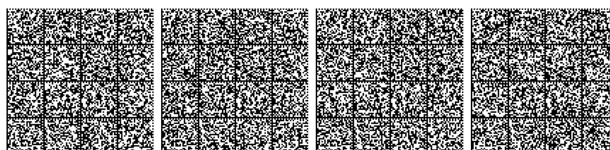
- efficaci: utilizzando le tecnologie di cui è stata dimostrata la validità; garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- appropriate: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- sicure: tutti i settori assistenziali, infatti, devono essere preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- coerenti con i principi dell'etica professionale e sociale;
- efficienti: producendo benefici in termini di salute minimizzando i rischi clinici e i costi;
- accessibili: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- continuative: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

La STRUTTURA di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti con il supporto del personale necessario allo svolgimento delle funzioni avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

✓ Organigramma della STRUTTURA di MN

Il valore condiviso da tutti gli operatori della STRUTTURA deve essere quello di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate, siano esse di diagnostica o di terapia con radiofarmaci. Strumento indispensabile a garanzia di qualità è l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.
In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" costituiscono il riferimento normativo cui deve conformarsi la STRUTTURA di Medicina Nucleare per quanto riguarda le

Dipartimento .... – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via.........., n....... – c.a.p. ...., città | tel. ....| fax. ....e-mail: ....



preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno del Laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato.
Il presente manuale costituisce l'indispensabile riferimento interno per l'applicazione nella pratica clinica delle NBP-MN e si riferisce alle preparazioni estemporanee di radiofarmaci.
Il presente manuale è articolato in più capitoli, ed affronta tematiche quali: l'allestimento dei locali e delle zone di lavoro, la gestione del processo e del personale, e la stesura della documentazione necessaria.
La STRUTTURA deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, alle Norme Interne di Radioprotezione redatte dall'Esperto Qualificato e ai regolamenti interni della STRUTTURA.

✓ Norme Interne di Radioprotezione

8. Pianificazione

La STRUTTURA deve redigere e mantenere aggiornato un elenco di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle.

✓ Elenco del personale della STRUTTURA con firme e sigle

8.1 Organigramma Funzionale

NOTA (2)

✓ NBP-MN capitolo 2
✓ NBP-MN capitolo 3

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN.

Il Responsabile generale deve:
- assicurare che la STRUTTURA abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;
- approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle seguenti azioni:
    - approvazione delle operazioni di preparazione;
    - approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
    - approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità deve:
- gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;



- verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione deve:
- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relative alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- approvare le operazioni di preparazione;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile del Controllo di Qualità deve:
- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc..;
- assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali.

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:
- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

8.2 Organigramma nominativo

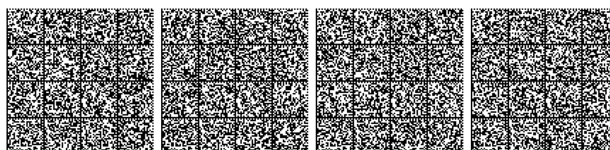
La STRUTTURA deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale devono essere chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto 8.1.

- ✓ Organigramma nominativo
- ✓ Piano - turni di lavoro
- ✓ Report di governo dell'attività giornaliera

9. Documentazione

L'impostazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco. Tale sistema deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 4
- ✓ NBP-MN capitolo 13
- ✓ Elenco aggiornato documenti/procedure/istruzioni operative/moduli interni di riferimento per gli operatori della Struttura di MN



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Preparazioni Estemporanee-STRUTTURAMN Rev.	Pag. 7/19 Data:

Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il Sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:

Personale:
- ✓ accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- ✓ inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento

Ambienti e aree di lavoro :
- ✓ gestione aree classificate
- ✓ procedura per pulizia e disinfezione dei locali

Attrezzature:
- ✓ Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- ✓ Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione

Processo:
- ✓ Gestione delle materie prime
- ✓ Gestione del magazzino
- ✓ Convalida di processo
- ✓ Operazioni svolte in asepsi
- ✓ Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- ✓ Procedura di preparazione del radipofarmaco
- ✓ Procedura di controllo di qualità del radiofarmaco
- ✓ Gestione dei certificati di analisi
- ✓ Gestione dei risultati fuori specifica
- ✓ Confezionamento ed etichettatura del preparato radiofarmaceutico
- ✓ Gestione degli studi di stabilità
- ✓ Gestione del Batch Record
- ✓ Archiviazione dei dati
- ✓ Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- ✓ Gestione dei sistemi computerizzati
- ✓ Gestione dei cambiamenti
- ✓ Gestione delle deviazioni
- ✓ Gestione dei reclami
- ✓ Gestione dei contratti esterni

Assicurazione della Qualità:
- ✓ Procedura di Autoispezione

Le POS che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, possono originare la seguente modulistica:
- ✓ Logbook degli strumenti
- ✓ Certificati di analisi
- ✓ Rapporto dei risultati fuori specifica
- ✓ Schede di addestramento e formazione del personale
- ✓ Batch Record
- ✓ Rapporti di manutenzione della strumentazione
- ✓ Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione
- ✓ Richiesta di cambiamento
- ✓ Scheda di pulizia
- ✓ Foglio di lavorazione
- ✓ Rapporto di autoispezione
- ✓ Rapporto di deviazione

Dipartimento .... – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via........., n....... – c.a.p. ...., città | tel. ....| fax. ....e-mail: ....



Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN, dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali di gestione della documentazione, qualora esistenti.

✓ NBP-MN capitolo 2

10. Gestione dei Cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere giustificate, documentate e approvate dalle funzioni responsabili. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida devono venire attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.
I cambiamenti possono riguardare:

- un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ambiente di processo
- metodologia di preparazione
- metodologia di controllo di qualità
- qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.

11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

11.1 Ambienti e zone di lavoro

L'accesso ai locali di produzione deve essere regolamentato e consentito al solo personale autorizzato.
Tutti gli ambienti di lavoro devono essere conformi ai requisiti di radioprotezione previsti dalla normativa vigente e a quanto previsto dalle NBP-NM.
L'allestimento dei radiofarmaci deve essere effettuato all'interno di una zona dedicata, che deve essere parte integrante del Laboratorio di preparazione dei radiofarmaci, ma é separata dagli altri ambienti per mezzo di idoneo locale filtro.

NOTA (3)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Autorizzazione
- ✓ Planimetrie
- ✓ Cartelli di segnalazione
- ✓ Norme Interne di Radioprotezione

<u>Descrizione degli ambienti di lavoro</u>

1) Locale filtro/spogliatoio
2) Locale di preparazione dei radiofarmaci e preparazione della dose da somministrare.
3) Passa-materiali
4) Laboratorio di Controllo Qualità

Locale filtro/spogliatoio
Il locale filtro/spogliatoio, di dimensioni adeguate, deve rappresentare la via di accesso al locale dedicato alla preparazione dei radiofarmaci. L'accesso al locale filtro/spogliatoio deve essere regolato da un dispositivo di interblocco che deve impedire la simultanea apertura delle porte. Le finiture delle pareti e degli arredi presenti nel locale filtro/spogliatoio devono essere realizzati in materiale facilmente pulibile e decontaminabile ed organizzati in modo da minimizzare la presenza di recessi con potenziale accumulo di polvere. Le caratteristiche tecniche impiantistiche del locale filtro/spogliatoio devono essere tali da garantire la stessa classe del locale cui dà accesso. Gli indumenti utilizzati e la



procedura di vestizione devono essere adeguati alla classe.

Locale dedicato alla preparazione dei radiofarmaci e della dose
Al laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci si deve accedere soltanto tramite il locale filtro descritto in precedenza.
I regimi di pressione/depressione del locale filtro/spogliatoio e del locale di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare contemporaneamente il rispetto delle norme di radioprotezione, e di quelle farmaceutiche per quanto concerne la classificazione ambientale. A titolo di esempio, una delle soluzioni possibili può essere rappresentata da un gradiente di pressione diretto dalla zona di preparazione dei radiofarmaci alla zona filtro, che funge pertanto da condotto di estrazione dell'aria; al contempo, un gradiente di pressione diretto dallo spogliatoio sia verso la zona filtro che verso l'esterno, impedisce al tempo stesso la fuoriuscita di radioattività dal laboratorio e l'immissione di aria non trattata.
Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose da somministrare, avviene manualmente, la procedura manuale deve essere eseguita sotto una cappa a flusso laminare di classe A posta in un ambiente di classe B. Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose, avviene mediante l'utilizzo di un sistema chiuso e automatizzato (oppure in un isolatore) che garantisca la classe A, le caratteristiche tecniche impiantistiche della zona di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare almeno una classe "D".
Il laboratorio di preparazione deve contenere gli arredi minimi indispensabili allo svolgimento delle operazioni di preparazione dei radiofarmaci.
Il laboratorio di preparazione deve essere strutturato in maniera tale da proteggere il prodotto da possibili contaminazioni derivanti dal personale o dalle aree circostanti. Le superfici (pavimenti, pareti, controsoffitti, banchi da lavoro, celle) devono essere realizzate in materiale facilmente pulibile. Le operazioni di pulizia devono essere regolate da POS specificamente dedicata.
Il laboratorio di preparazione non deve essere utilizzato come magazzino, ma devono esservi conservati solo i materiali necessari alle preparazioni.

Passa-materiali
Il passaggio bi-direzionale (ingresso/uscita) dei materiali, dei radiofarmaci e dei campioni per il CQ, deve essere effettuato per mezzo di idonei passa-materiali dotati di un sistema di ventilazione idoneo a garantire una classificazione dell'ambiente dello stesso grado implementato nella zona dedicata alla preparazione dei radiofarmaci. Essi sono flussati, e il regime di pressione deve essere tale da impedire l'afflusso di aria dagli ambienti esterni verso il laboratorio di preparazione. L'accesso al passa-materiali deve essere regolato da appositi interblocchi che devono impedire la simultanea apertura delle due porte.

Laboratorio di Controllo Qualità
Il laboratorio di Controllo Qualità è separato rispetto al laboratorio di preparazione dei radiofarmaci. Il laboratorio deve avere dimensioni sufficienti ad ospitare la strumentazione impiegata per lo svolgimento dei controlli di qualità del radiofarmaco e per garantire un flusso ordinato delle operazioni. Il laboratorio deve essere dotato di sufficiente personale e di POS adeguate allo svolgimento delle varie operazioni, così da minimizzare il rischio di contaminazione incrociata.



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Preparazioni Estemporanee-STRUTTURAMN Rev.	Pag. 10/19 Data:

Non è necessaria alcuna classificazione per gli ambienti destinati al CQ.

Le condizioni igieniche all'interno di locali di produzione devono essere garantite attraverso un'attenta gestione delle operazioni di pulizia e di disinfezione.
L'efficacia delle procedure di pulizia deve essere verificata periodicamente. Deve essere predisposto un programma di controllo periodico delle aree di lavoro in collaborazione con un laboratorio microbiologico. La modalità, la frequenza delle operazioni di pulizia/disinfezione e il programma dei controlli microbiologici deve essere concordata tra i Responsabili di funzione e rintracciabile in apposito documento.

- ✓ Contratti con imprese di pulizie
- ✓ Programma dei controlli microbiologici
- ✓ Report dei controlli microbiologici delle aree di
- ✓ lavoro
- ✓ Disposizioni interne di pulizia giornaliera delle aree di lavoro

11.2 Attrezzature

Le attrezzature devono essere collocate in maniera da facilitarne l'utilizzo, la pulizia e la manutenzione.
Tutte le attrezzature devono essere qualificate prima dell'utilizzo per verificare che siano state installate correttamente e che siano in grado di operare secondo specifica.
Vengono di seguito identificate diverse fasi di qualifica:

1. la Qualifica dell'Installazione (IQ) deve richiedere una verifica di tutti i componenti principali delle attrezzature rispetto alle specifiche tecniche ed alla documentazione di dettaglio del costruttore e/o del fornitore.
2. La Qualifica Operativa (OQ) deve dimostrare che l'attrezzatura opera come indicato dalle specifiche funzionali, negli intervalli di accettazione approvati per l'attrezzatura stessa.
3. La Qualifica delle Prestazioni o Performance Qualification (PQ), deve dimostrare che l'attrezzatura produce costantemente prodotti finali o condizioni conformi alle specifiche dell'utente operando nei normali range dei parametri di controllo.

IQ e OQ possono essere effettuate dal fornitore presso la STRUTTURA di MN ove le attrezzature medesime sono installate, mentre la PQ deve essere effettuata dal personale della STRUTTURA preliminarmente all'introduzione dell'attrezzatura nel processo di preparazione dei radiofarmaci.
Le attrezzature devono essere riconvalidate nel caso di cambiamenti significativi. Lo stato di funzionamento deve venire garantito nel tempo dal rispetto delle indicazioni contenute nelle relative POS di utilizzo, manutenzione e calibrazione.
Le qualifiche, calibrazioni e attività di manutenzione (ordinaria o straordinaria) devono essere propriamente documentate (data di esecuzione, operatore, tipo di intervento, risultato dell'intervento).
Gli strumenti e le attrezzature dedicate alla preparazione e al controllo di qualità devono essere sicuri, efficienti e in grado di garantire un elevato livello di performance delle prestazioni erogate.
Ogni apparecchio deve essere corredato di:

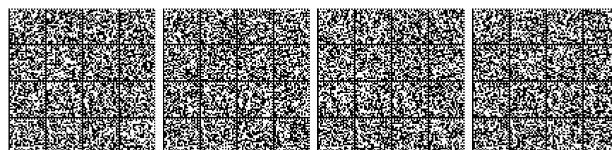
- ➢ un manuale per l'uso
- ➢ rapide "istruzioni operative per l'uso", qualora necessarie.
- ➢ un programma di controllo periodico.

Devono essere predisposti inoltre registri per la raccolta dei report d'intervento relativi alla manutenzione preventiva e correttiva sugli strumenti e le attrezzature e sui controlli di qualità dove applicati.

NOTA (4)
- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ Elenco aggiornato delle attrezzature

- ✓ Manuali d'uso
- ✓ Report d'intervento
- ✓ Report dei controlli di qualità

Dipartimento .... – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via.........., n....... – c.a.p. ...., città | tel. ....| fax. ....e-mail: ....



Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto indicato al punto 9.

Attrezzature della zona di preparazione dei radiofarmaci

Le attrezzature presenti nel laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci devono essere almeno le seguenti:

a) Moduli automatizzati per radiosintesi - sono sistemi chiusi, all'interno dei quali vengono effettuate, in modo completamente automatizzato, tutte le operazioni che vanno dal recupero del radioisotopo prodotto a livello del ciclotrone alla filtrazione sterilizzante del prodotto finale. I parametri critici di un modulo di sintesi sono in generale quei parametri che possono avere un impatto sulla resa e qualità del prodotto, e possono pertanto differire secondo la natura del processo di preparazione. La temperatura di reazione, il monitoraggio della radioattività nei punti chiave del processo, la tenuta del sistema rispetto alle possibili infiltrazioni di aria dall'esterno devono essere considerati gli elementi critici di carattere generale.

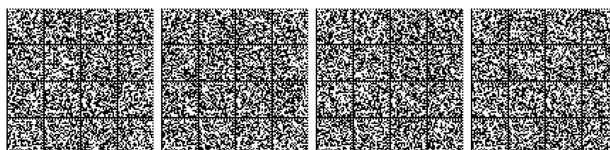
b) Celle schermate - permettono sia un'adeguata protezione agli operatori sia l'esecuzione della preparazione in classi ambientali idonee per la qualità microbiologica del prodotto. Le modalità e i tempi relativi alla pulizia e la disinfezione interna delle celle devono essere descritti da apposite POS. I parametri critici di una cella schermata sono la tenuta e quindi la capacità di mantenere la pressione negativa desiderata, e l'efficienza dei filtri di ingresso aria. I parametri critici devono essere gestiti attraverso apposite POS.

c) Sistemi automatizzati per il frazionamento dei radiofarmaci - permettono di preparare le singole dosi di radiofarmaco destinate alla somministrazione al paziente, generalmente in siringa monodose, a partire dal flacone multidose. Qualora al termine di tale operazione la concentrazione radioattiva del radiofarmaco nella singola dose sia eccessiva e/o il volume corrispondente troppo esiguo, il sistema deve provvedere all'aggiustamento di tale parametro mediante aggiunta alla siringa di un opportuno volume di soluzione fisiologica sterile e apirogena.

d) Cappa a flusso laminare - deve essere utilizzata per l'assemblaggio dei componenti più a rischio di contaminazione microbiologica.

e) Autoclave - qualora venga utilizzata per la sterilizzazione finale del radiofarmaco, deve essere dotata di un sistema che permette la registrazione dei parametri fondamentali di ogni ciclo di sterilizzazione quali temperatura e pressione ed eventualmente valore di F_0.

f) Frigoriferi - utilizzati per la conservazione di reagenti e materiali destinati alla preparazione devono essere monitorati in continuo mediante un registratore di temperatura per garantire le ottimali condizioni di conservazione e tracciabilità dell'andamento della temperatura nel tempo. I frigoriferi eventualmente presenti nel laboratorio di preparazione non devono essere utilizzati per la conservazione a lungo termine di materiali destinati alle preparazioni radiofarmaceutiche.



g) Banchi di lavoro sanificabili - devono fungere da piano di appoggio e da zona conservazione dei materiali utilizzati durante la preparazione dei radiofarmaci.
h) Contenitori schermati di trasporto per le dosi da somministrare.
i) Calibratore/i di dose.
j) Strumenti di monitoraggio della contaminazione radioattiva ambientale e del personale.
k) Adeguato numero di contenitori per la raccolta dei rifiuti radioattivi.

Attrezzature del laboratorio di Controllo Qualità
Le attrezzature presenti nel laboratorio Controllo di Qualità devono essere in numero adeguato per eseguire i QC richiesti. La dotazione di strumenti e attrezzature dipende dalla natura dei radiofarmaci da analizzare.

Nel caso vengano sviluppati metodi diversi da quelli riportati in Farmacopea, i metodi analitici devono essere convalidati.

12. Materie Prime

In generale le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle norme NBP-NM. Ogni lotto deve essere controllato al momento del ricevimento per verificarne l'integrità e la corrispondenza a quanto richiesto e alle specifiche. Se un lotto non possiede i requisiti richiesti, ciò deve essere documentato, e il materiale isolato identificato con un'etichetta recante la scritta "respinto".
I materiali accettati devono essere conservati in ambienti idonei e nelle condizioni indicate dal fornitore.
Tutte le materie prime devono essere accompagnate da un certificato di analisi.
Deve essere creato e mantenuto aggiornato un registro contenente le informazioni riguardanti le materie prime utilizzate, quali: data di ricevimento, quantità, nome del fornitore, numero di lotto, data di scadenza, luogo di conservazione, certificati di analisi e schede di sicurezza.
La gestione delle materie prime deve essere disciplinata da apposita POS.

✓ NBP-MN capitolo 6
✓ Fogli illustrativi reagenti

13. Preparazione e Controllo di Qualità

13.1 Descrizione del processo

Il processo di preparazione di un radiofarmaco deve essere riassunto nei seguenti passaggi:

✓ NBP-MN capitolo 7

NOTA (5)



N° Fase	Denominazione Fase	Operatore	Responsabile
-1	Richiesta di prestazione	Medico esterno	Medico esterno
0	Programma giornaliero previsto	Figura professionale preposta	Responsabile generale MN
1	Produzione e trasferimento del radionuclide dal ciclotrone al modulo di sintesi	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
2	Preparazione del radiofarmaco	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
3	Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di Qualità
4	Prescrizione medica	Medico Nucleare	Medico Nucleare
5	Preparazione delle dosi	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
6	Rilascio delle dosi	Figura professionale preposta	Responsabile del rilascio

13.2 Note alle fasi del processo

Fase -1. Richiesta di prestazione

Riferimento: Richiesta di prestazione effettuata dal medico esterno

Fase 0. Programma giornaliero previsto

Riferimento: Programma di lavoro giornaliero "previsto".

Sistemi di Registrazione: Programma di lavoro giornaliero previsto

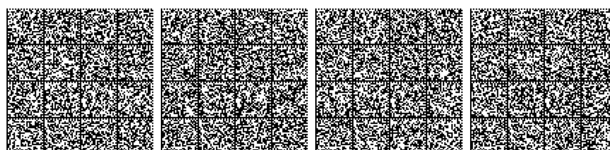
Note: l'attività di preparazione e frazionamento delle preparazioni radiofarmaceutiche deve essere programmata e gestita sulla base del Programma di lavoro giornaliero previsto, redatto dalla figura preposta e validato dal Responsabile Generale.

Fase 1. Produzione e trasferimento del radionuclide dal ciclotrone al modulo di sintesi

NOTA (6)

Sistemi di Registrazione: Report di attività giornaliera (batch record)

Le operazioni di predisposizione target, le verifiche di sicurezza che precedono la fase di irraggiamento del target mediante ciclotrone, nonché le procedure di irraggiamento, devono essere eseguite secondo le norme



di radioprotezione e in conformità dell'istanza autorizzativa del ciclotrone. Una copia del report di irraggiamento deve venire inclusa nel "batch-record" della preparazione. Devono venire inoltre riportate, al fine di una completa tracciabilità del processo, le modalità di trasferimento del radioisotopo (n° target, cella e/o modulo di destinazione, tempo di trasferimento, quantità di radionuclide prodotta, ecc.). Nei casi in cui il radioisotopo provenga da un fornitore esterno, questo dovrà rilasciare un certificato di produzione da allegare al batch record.

Fase 2. Preparazione del radiofarmaco

Sistemi di Registrazione: batch record

Nel modulo di sintesi, il radiosotopo viene convertito in una forma chimico-fisica utile alle successive trasformazioni, e come tale entra a far parte del processo di preparazione.
Le caratteristiche della radiosintesi (tipo di reazione, reagenti, solventi, precursori, parametri chimico-fisici di sintesi, procedure di purificazione) sono specifiche per ciascun radiofarmaco. Una descrizione di tali caratteristiche, unitamente alle verifiche di processo dei parametri critici, è inclusa nel Foglio di Lavorazione.
Il processo di preparazione deve prevedere, in genere, una o più fasi dedicate alla purificazione del prodotto radiofarmaceutico desiderato, che possono essere effettuate con varie modalità (HPLC, SPE, etc.) tecniche.
Al termine delle operazioni di purificazione, il prodotto deve essere sterilizzato mediante l'utilizzo di filtri a membrana con porosità pari a 0.22 µm, oppure mediante autoclave.

Fase 3. Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica

Sistemi di Registrazione: Report dei controlli di qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche.

✓ NBP-MN capitolo 8

Generalmente su ciascun lotto di radiofarmaco deve essere effettuata la serie completa di controlli di qualità previsti dalla Monografia. Data la particolare natura dei radiofarmaci dedicati alla PET, in particolare in ordine alla talora breve o brevissima emivita fisica del radioisotopo (es. O-15: $T_{1/2}$ = 2 min), può essere necessario in alcuni casi effettuare il rilascio del radiofarmaco prima che tutti i test previsti siano stati completati. Ciò è comunque sempre vero per quanto concerne i test di sterilità. Se si utilizza un metodo di analisi diverso da quello riportato in Monografia, il metodo deve essere convalidato.

Fase 4. Prescrizione medica

Sistemi di Registrazione: prescrizione del medico nucleare

Note: il Medico Nucleare durante la visita pre-somministrazione deve confermare la richiesta della prestazione, individuare il radiofarmaco appropriato e definirne la dose da somministrare per ciascun paziente.

Fase 5. Preparazione delle dosi

Sistemi di Registrazione: pratica o cartella del paziente, Report dell'attività giornaliera.



Il radiofarmaco può essere ottenuto al termine delle operazioni di preparazione in due diverse forme: i) flacone multi-dose (ad es. [^{18}F]FDG), ii) flacone mono-dose (ad es. [^{13}N]NH_3 o [^{15}O]H_2O). In entrambi i casi, dal flacone deve essere prelevata l'attività necessaria alla preparazione delle singole dosi di radiofarmaco mediante siringa monouso. Tale operazione deve essere effettuata manualmente o, più frequentemente, mediante l'utilizzo di sistemi automatizzati.
La qualità microbiologica del prodotto finito deve essere garantita da corrette modalità operative e di pulizia/disinfezione, descritte in apposite POS, e verificata attraverso l'esecuzione periodica (per esempio semestrale) di Media-Fill.

Fase 6: Rilascio delle dosi

Sistemi di Registrazione: Report di attività giornaliera, Report dei Controlli di Qualità, Batch record.

Note: il Responsabile del rilascio, basandosi su quanto documentato in seguito alle operazioni di preparazione e ai controlli di qualità, deve provvedere formalmente ad autorizzare il rilascio delle dosi come da prescrizione medica.

14. Produzione e Controlli di Processo

Ogni STRUTTURA di MN deve operare in accordo con le proprie procedure di produzione e di controllo qualità, in modo da garantire e documentare che tutti i parametri chiave del processo siano controllati e che ogni deviazione dalle procedure sia giustificata. Le procedure di produzione e controllo qualità devono descrivere in dettaglio le fasi e le operazioni coinvolte nella preparazione e caratterizzazione analitica del radiofarmaco. Esse devono contenere informazioni relative a:

✓ NBP-MN capitolo 7

- ✓ identificazione delle apparecchiature utilizzate
- ✓ Istruzioni complete (o riferimenti) per ogni fase di produzione o controllo
- ✓ Descrizione dei requisiti dei materiali e dei reagenti utilizzati

Tali documenti devono essere verificati ed approvati dalle figure Responsabili, che provvedono altresì a verificare ed eventualmente approvare ogni modifica apportata alle procedure stesse
Data la particolare natura dei radiofarmaci dedicati alla PET, sia in ordine alla talora breve o brevissima emivita fisica del radioisotopo, sia a causa del potenziale danno biologico indotto dalle radiazioni ionizzanti nei confronti degli operatori, non è possibile effettuare controlli diretti (ad es. prelievi di campioni di intermedi, ecc.) operando sul sistema automatizzato. Caratteristiche di tali preparazioni sono infatti, come già descritto in precedenza, la loro completa automazione e la loro breve durata. In questo contesto, i soli controlli di processo possibili si riferiscono alla verifica dei parametri critici di sintesi (ad es. flusso, pressione, temperatura, radioattività), monitorati in continuo dal sistema automatizzato, da parte dell'operatore. Nel caso di parametri fuori specifica che conducano alla produzione di lotti di prodotto non conformi alle specifiche, il lotto in questione deve essere dichiarato non conforme e non ne deve esserne effettuato il rilascio.



Le operazioni relative alle verifiche preliminari sullo stato di funzionamento della strumentazione, alla preparazione dei reagenti/solventi e all'esecuzione del processo di preparazione del radiofarmaco, sono riassunte da un apposito Foglio di Lavoro.
Le procedure sono a disposizione di tutto il personale coinvolto nella preparazione e controllo del radiofarmaco.

Ogni batch di radiofarmaco deve essere identificato in modo chiaro e inequivocabile. Per ciascun lotto di radiofarmaco deve essere compilato un "batch record" dove sono riportate le seguenti informazioni:

- Data e ora di produzione
- Nome del radiofarmaco e lotto
- Indicazione del numero di dosi da preparare
- Nome del medico richiedente la preparazione
- Lista dei materiali e reagenti utilizzati con relativo n. di lotto e data di scadenza.
- Risultati della radiosintesi in termini di resa e tempo di sintesi
- Risultati dei controlli di qualità
- Data limite di utilizzazione della preparazione
- Registrazioni di eventuali deviazioni alla procedura e successive investigazioni
- Approvazione o rifiuto della preparazione datato e firmato dal responsabile del rilascio

Al batch record sono allegati i report delle sintesi e i report dei CQ eseguiti.
I batch record devono essere conservati secondo quanto descritto nelle NBP-MN.

15. Convalida del Processo

Prima di dare inizio alla produzione ad uso clinico del radiofarmaco, il processo deve essere convalidato attraverso l'esecuzione di almeno tre preparazioni consecutive del radiofarmaco. I test devono essere eseguiti nelle medesime condizioni operative di routine, al fine di verificare la riproducibilità, la ripetibilità e l'accuratezza dei parametri coinvolti nel processo. Ciò a garanzia di ottenere il prodotto finito entro standard qualitativi predefiniti.

La convalida del processo deve essere documentata e la documentazione deve includere i risultati delle verifiche, la firma di chi ha eseguito le verifiche e la firma di chi ha approvato la validazione.

16. Stabilità del preparato

La stabilità del prodotto deve essere verificata attraverso uno studio volto a determinare la composizione e le caratteristiche di purezza chimica, radiochimica e radionuclidica nelle condizioni di conservazione e nel corso del tempo presunto di utilizzo, così da poter correttamente stabilire le condizioni di utilizzo del preparato e la sua data limite di utilizzazione (shelf-life).

✓ NBP-MN capitolo 10



17. Confezionamento ed etichettatura

La procedura deve prevedere, come già descritto nei paragrafi precedenti,

- l'assemblaggio del contenitore (in genere un flacone in vetro dotato di tappo in idoneo materiale plastico e sigillatura garantita da ghiera in alluminio) con il filtro sterilizzante e il filtro di sfiato sotto cappa a flusso laminare,
- il trasporto del contenitore assemblato, come descritto al punto precedente, dalla cappa a flusso laminare alla cella di preparazione,
- la connessione del contenitore assemblato, come descritto ai punti precedenti, alla linea di trasporto della preparazione finale, in genere per semplice attacco tra un connettore con adattatore tipo "luer-lock" e il filtro sterilizzante,
- il riempimento del contenitore con il radiofarmaco.

✓ NBP-MN capitolo 9

Per motivi radioprotezionistici, il contenitore deve essere etichettato prima dell'inizio della preparazione. L'etichetta deve contenere le informazioni riportate nelle NBP-MN. Il dato relativo alla stabilità deve essere indicato prima dell'inizio della preparazione; le informazioni relative all'ora e alla data della calibrazione devono essere riportate al termine della preparazione sul batch record della produzione, nonché su una seconda etichetta posta sul contenitore schermato utilizzato per il trasporto del flacone contenente il radiofarmaco.

18. Aspetti microbiologici del preparato

Il processo di produzione deve garantire un prodotto finale sterile e apirogeno.

La qualità microbiologica del prodotto radiofarmaceutico deve essere primariamente garantita dalla sterilizzazione, per mezzo di filtri a membrana con porosità da 0,22 µm sterili e apirogeni, oppure mediante autoclave. I filtri sterili devono essere acquistati da ditte che forniscono un certificato di qualità per lotto. Deve essere prevista una verifica preliminare dell'integrità della membrana su un numero di filtri proporzionato al lotto.

NOTA (7)

✓ NBP-MN capitolo 11

I filtri sono sottoposti a verifica dopo l'utilizzo in modo da accertarne il funzionamento, in accordo a specifiche procedure interne.

La qualità microbiologica del prodotto finito deve essere inoltre garantita da corrette modalità operative e di pulizia/disinfezione, descritte in apposite Istruzioni Operative e POS, e verificata attraverso l'esecuzione periodica (per esempio semestrale) di Media-Fill.

Indipendentemente dalla modalità di sterilizzazione prescelta, campioni prelevati dalla preparazione radiofarmaceutica devono essere periodicamente inviati ad un laboratorio di microbiologia ed essere sottoposti a test di sterilità.

Gli operatori addetti alle operazioni in asepsi devono avere ricevuto adeguata formazione, e tale formazione deve essere documentata.

Gli operatori devono essere qualificati e convalidati ad effettuare tali preparazioni mediante l'esecuzione di media fill test. Ogni nuovo operatore dovrà eseguire almeno tre media fill run per poter essere



convalidato. Ciascun operatore dovrà essere riconvalidato annualmente mediante un media fill run.
Data la molteplicità dei processi e della diversità delle metodiche e delle attrezzature usate non è possibile stabilire un test univoco di qualità microbiologica che copra tutte le fasi di preparazione; ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare le metodiche di media fill opportune ed adeguate.

19. Sistemi computerizzati

La preparazione e il controllo di qualità di radiofarmaci per uso diagnostico prevede un ampio utilizzo di sistemi computerizzati, sia con funzioni di controllo dei processi che di acquisizione dati e gestione della documentazione. L'accesso a tali sistemi da parte di operatori e amministratori deve essere regolato in modo da garantire un livello di sicurezza adeguato.

- ✓ NBP-MN cap.13

20. Formazione

Un programma di training, descritto in una apposita procedura operativa, deve essere pianificato per l'addestramento e l'inserimento e la convalida di personale nelle fasi produttive e di controllo di qualità. Per tutti gli operatori deve essere redatto un record che attesti l'avvenuto training. Qualora vengano introdotte modifiche significative alle varie fasi di preparazione e controllo qualità del radiofarmaco, si deve procedere ad un aggiornamento e verifica, opportunamente documentati, del livello di addestramento del personale operativo.

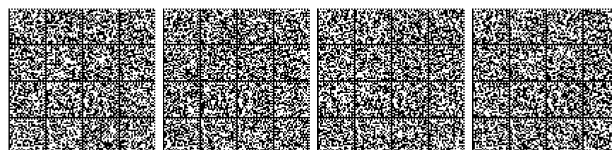
Tutto il personale direttamente o indirettamente coinvolto nella preparazione estemporanea di radiofarmaci, nel relativo controllo di qualità, nelle procedure di convalida e riconvalida periodica dei processi e dei prodotti, deve essere adeguatamente formato e costantemente aggiornato su tematiche quali: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, pulizia, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.
Anche per le funzioni Responsabili del processo devono essere predisposti adeguati programmi di formazione e aggiornamento.

- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Piani annuali di formazione
- ✓ Report ECM
- ✓ Partecipazione del personale a Seminari o Corsi di aggiornamento interni o nazionali sulle tematiche indicate
- ✓ Verbali di riunioni

NOTA(1): *nella colonna "Documentazione relativa" devono essere riportate normative di riferimento, POS, IO, e Strumenti di Registrazione, redatti ed approvati dalle funzioni responsabili. Le indicazioni non possono essere considerate esaustive, ciascuna MN completerà opportunamente la colonna.*
NOTA (2): *Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.*
NOTA (3), NOTA(4), NOTA (5): *ciascuna STRUTTURA completerà la redazione descrivendo la propria realtà lavorativa*



NOTA (6): *nel caso di preparazioni estemporanee che non prevedono l'uso del ciclotrone si procede direttamente alla Fase 2.*
NOTA (7): *ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare test di media fill sulla base della specifica metodica adottata per l'allestimento della dose da somministrare.*



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev.	Pag. 1/18 Data:

Preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo": modello per la preparazione di un manuale di qualità



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev.	Pag. 2/18 Data:

Indice

1. Lista di distribuzione

Il presente manuale deve essere distribuito dal Direttore della STRUTTURA di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nella STRUTTURA di Medicina Nucleare.
Copia cartacea della stessa deve essere collocata presso a disposizione di tutti per la consultazione (indicare eventuale sistema di consultazione informatica).

2. Emissione

Revisione	Data	Redazione	Verifica	Approvazione
Rev.0	data diemissione	Nome e Cognome del/i redattore/i	Nome e Cognome RAQ (firma)	Nome e Cognome Direttore STRUTTURA MN (firma)



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev.	Pag. 3/18 Data:

3. Revisioni

Il presente Manuale di Qualità deve essere sottoposto a revisione almeno ogni tre anni.

4. Riferimenti

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs.230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.
Farmacopea Europea, ultima edizione.
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
Indicare eventuali Manuali di Qualità Aziendale, Dipartimentale o di UOMN, se presenti

5. Abbreviazioni

CC = Camera calda ovvero Laboratorio di preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare
ECM = Educazione Continua in Medicina
EQ = Esperto Qualificato
IO = Istruzioni Operative
IQ = Qualifica dell'Installazione
MdQ = Manuale di Qualità
MN = Medicina Nucleare
NBP-MN = Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare
OQ = Qualifica Operativa
POS = Procedure Operative Standard
PQ = Qualifica della Performance
RAQ= Responsabile Assicurazione Qualità
SAQ = Sistema Assicurazione Qualità
SSN = Sistema Sanitario Nazionale
STRUTTURA = Unità operativa semplice o complessa di Medicina Nucleare
UO = Unità Operativa

6. Campo di Applicazione

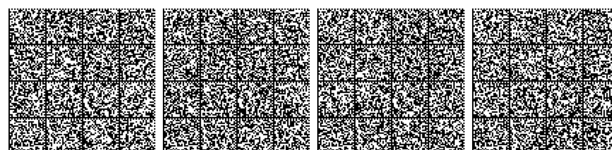
Il presente MdQ deve essere applicato nella STRUTTURA di MN come indispensabile strumento metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione NBP-MN. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni ottenute per mezzo di kit, per uso diretto "in vivo", come definite nell'Allegato A delle NBP-MN, relativamente alla loro preparazione, controlli di qualità, e frazionamento con le relative registrazioni. Per i prodotti industriali finiti, il MdQ si applica per gli aspetti relativi al frazionamento con le relative registrazioni.
La maggior parte delle procedure diagnostiche si basano sull'uso di radiofarmaci gamma emittenti ottenuti da kit, per i quali sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) o commercializzati in conformità al D.M. 13.12.1991.



Logo Aziendale	Dipartimento.....: STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Pag. 4/18 Rev. Data:

7. Premessa	**Documentazione relativa**
La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico. La missione della MN deve essere quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni secondo procedure validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.	NOTA(1) ✓ Autorizzazione della STRUTTURA di MN ✓ Linee guida di settore
A tale scopo: ✓ deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" a cui deve istituzionalmente fornire assistenza; ✓ deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate; ✓ deve impiegare personale medico e non-medico adeguatamente formato e continuativamente aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali di ECM, allo scopo di rispondere in tempi sostenibili alle sempre nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo; ✓ deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.	
I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino: - **efficaci**: utilizzando le tecnologie di cui deve essere stata dimostrata la validità, garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate; - **appropriate**: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico; - **sicure**: tutti i settori assistenziali, infatti, devono essere preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure; - **coerenti** con i principi dell'etica professionale e sociale; - **efficienti**: producendo benefici in termini di salute minimizzando i costi e i rischi clinici; - **accessibili**: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo; - **continuative**: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.	
La STRUTTURA di MN deve avvalersi, per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti con il supporto del personale necessario allo svolgimento delle funzioni, avendo la salute del paziente come obiettivo comune.	✓ Organigramma della STRUTTURA di MN

Dipartimento .... – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via.........., n....... – c.a.p.............., città \| tel. ....\| fax. ....e-mail: ....



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Pag. 5/18 Rev. Data:

Il valore condiviso da tutti gli operatori della STRUTTURA deve essere quello di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate siano esse di diagnostica o di terapia. Strumento indispensabile a garanzia di qualità deve essere l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.
In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" costituiscono il riferimento normativo a cui deve essere conformata la STRUTTURA di MN per quanto riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno della CC e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato.
Il presente manuale costituisce l'indispensabile riferimento interno per l'applicazione nella pratica clinica delle NBP-MN e si riferisce alle preparazioni di radiofarmaci prodotti per mezzo di kit, siano essi costituiti da liofilizzati o soluzioni, e dei radiofarmaci finiti di produzione industriale; è articolato in più capitoli, ed affronta in modo adeguato tematiche quali: l'allestimento dei locali e delle zone di lavoro, la gestione del processo e del personale, e la stesura della documentazione necessaria.
La STRUTTURA deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, alle Norme Interne di Radioprotezione redatte dall'EQ e ai regolamenti interni della STRUTTURA.

- ✓ Norme Interne di Radioprotezione

8. Pianificazione

La STRUTTURA deve redigere e mantenere aggiornato un elenco di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle

- ✓ Elenco del personale della STRUTTURA con firme e sigle

8.1 Organigramma Funzionale

NOTA (2)

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN.

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 3

Il Responsabile generale deve:

- ✓ assicurare che la STRUTTURA abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- ✓ garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- ✓ assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- ✓ individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;
- ✓ approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- ✓ predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle



seguenti azioni:

- approvazione delle operazioni di preparazione;
- approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
- approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità deve:

- ✓ gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;
- ✓ verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- ✓ effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità
- ✓ verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.
- ✓ assicurare che siano state eseguite le necessarie convalide;

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione deve:

- ✓ predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relative alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- ✓ assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- ✓ approvare le operazioni di preparazione;
- ✓ verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile del Controllo di Qualità deve:

- ✓ predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- ✓ approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- ✓ verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.;
- ✓ assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali

Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

8.2 Organigramma nominativo

La STRUTTURA deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale sono chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto 8.1.

- ✓ Organigramma nominativo
- ✓ Piano - turni di lavoro
- ✓ Report di governo dell'attività giornaliera



9. Documentazione

L'impostazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco. Tale sistema deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.
Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS) . Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il Sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:

Personale:
- ✓ accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- ✓ inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento

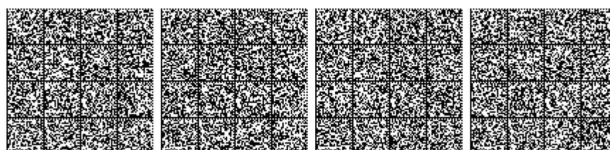
Ambienti e aree di lavoro :
- ✓ gestione aree classificate
- ✓ procedura per pulizia e disinfezione dei locali

Attrezzature:
- ✓ Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- ✓ Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione

Processo:
- ✓ Gestione delle materie prime
- ✓ Gestione del magazzino
- ✓ Convalida di processo
- ✓ Operazioni svolte in asepsi
- ✓ Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- ✓ Procedura di preparazione del radiofarmaco
- ✓ Procedura di controllo di qualità del radiofarmaco
- ✓ Gestione dei certificati di analisi
- ✓ Gestione dei risultati fuori specifica
- ✓ Confezionamento ed etichettatura del preparato radiofarmaceutico
- ✓ Gestione degli studi di stabilità
- ✓ Gestione del Batch Record
- ✓ Archiviazione dei dati
- ✓ Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- ✓ Gestione dei sistemi computerizzati
- ✓ Gestione dei cambiamenti
- ✓ Gestione delle deviazioni
- ✓ Gestione dei reclami
- ✓ Gestione dei contratti esterni

Assicurazione della Qualità:
- ✓ Procedura di Autoispezione

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 4
- ✓ NBP-MN capitolo 13
- ✓ Elenco aggiornato documenti/procedure/istruzioni operative/moduli interni di riferimento per gli operatori della Struttura di MN



Le POS che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, possono originare la seguente modulistica:

Logbook degli strumenti
Certificati di analisi
Rapporto dei risultati fuori specifica
Schede di addestramento e formazione del personale
Batch Record
Rapporti di manutenzione della strumentazione
Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione
Richiesta di cambiamento
Scheda di pulizia
Foglio di lavorazione
Rapporto di autoispezione
Rapporto di deviazione

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN, dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali di gestione della documentazione, qualora esistenti.

✓ NBP-MN capitolo 2

10. Gestione dei Cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere richieste, giustificate, documentate dalle funzioni responsabili ed approvate dal Responsabile Generale. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida a seguito di cambiamento devono essere attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.
I cambiamenti possono riguardare:

- un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ambiente di processo
- metodologia di lavorazione
- metodologia di controllo di qualità
- qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.

Nel caso che si apporti un qualsiasi cambiamento alle indicazioni contenute nella scheda allegata dal produttore al kit e relative a preparazione, controlli di qualità, tempi e modi di conservazione, la preparazione deve considerarsi estemporanea.

11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

NOTA (3)

11.1 Ambienti e zone di lavoro

Deve essere individuato all'interno della STRUTTURA un locale, denominato CC, separato dagli altri, all'interno del quale devono avvenire le operazioni di preparazione e il frazionamento dei radiofarmaci e, in zona separata, deve essere individuata un'area nella quale avviene il controllo di qualità delle preparazioni suddette e le altre attività connesse.

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Autorizzazione
- ✓ Planimetrie
- ✓ Cartelli di segnalazione
- ✓ Norme Interne di Radioprotezione



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev.	Pag. 9/18 Data:

Le operazioni di eluizione del generatore portatile di Tc-99m, la preparazione dei radiofarmaci ed il loro frazionamento devono avvenire all'interno di una cella di manipolazione adeguatamente schermata. Per la particolarità del materiale manipolato al suo interno (sorgenti radioattive non sigillate) l'ambiente di lavoro deve essere conforme ai requisiti di radioprotezione previsti dalla vigente normativa.
L'accesso alla CC deve essere permesso solo a personale autorizzato dal Responsabile Generale; il personale in turno in CC indossa all'ingresso le dotazioni previste.

All'interno del locale di CC devono essere presenti solamente le attrezzature, gli strumenti, i materiali, i prodotti e i presidi necessari alle fasi di preparazione, frazionamento e controllo di qualità dei Radiofarmaci.

Le condizioni igieniche all'interno di locali di produzione devono essere garantite attraverso un'attenta gestione delle operazioni di pulizia e di disinfezione.
L'efficacia delle procedure di pulizia deve essere verificata periodicamente. Deve essere predisposto un programma di controllo periodico delle aree di lavoro in collaborazione con un laboratorio microbiologico. La modalità, la frequenza delle operazioni di pulizia/disinfezione e il programma dei controlli microbiologici deve essere concordata tra i Responsabili di funzione e rintracciabile in apposito documento.

- ✓ Contratti con imprese di pulizie
- ✓ Programma dei controlli microbiologici
- ✓ Report dei controlli microbiologici delle aree di lavoro
- ✓ Disposizioni interne di pulizia giornaliera delle aree di lavoro

11.2 Attrezzature

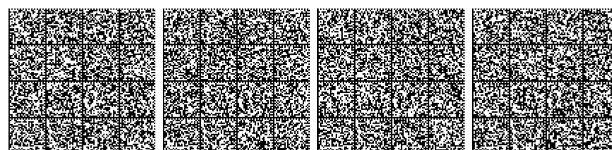
Gli strumenti e le attrezzature presenti in CC e dedicate alla preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci devono essere sicuri, efficienti, di elevato livello qualitativo e quantitativo. Le attrezzature devono essere collocate in maniera da facilitarne l'utilizzo, la pulizia e la manutenzione.
Tutte le attrezzature devono essere qualificate prima dell'utilizzo per verificare che siano state installate correttamente e che siano in grado di operare secondo specifica.
Vengono di seguito identificate diverse fasi di qualifica:

1. la Qualifica dell'Installazione (IQ) deve richiedere una verifica di tutti i componenti principali delle attrezzature rispetto alle specifiche tecniche ed alla documentazione di dettaglio del costruttore e/o del fornitore.
2. La Qualifica Operativa (OQ) deve dimostrare che l'attrezzatura opera come indicato dalle specifiche funzionali, negli intervalli di accettazione approvati per l'attrezzatura stessa.
3. La Qualifica delle Prestazioni o Performance Qualification (PQ) deve dimostrare che l'attrezzatura produce costantemente prodotti finali o condizioni conformi alle specifiche dell'utente operando nei normali range dei parametri di controllo.

IQ e OQ possono essere effettuate dal fornitore presso la STRUTTURA di MN ove le attrezzature medesime sono installate, mentre la PQ deve essere effettuata dal personale della STRUTTURA preliminarmente all'introduzione dell'attrezzatura nel processo di preparazione.
Le attrezzature devono essere riconvalidate nel caso di cambiamenti significativi. Lo stato di funzionamento deve essere garantito nel tempo dal rispetto delle indicazioni contenute nelle relative POS di utilizzo,

NOTA (4)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ Elenco aggiornato delle attrezzature



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev.	Pag. 10/18 Data:

manutenzione e calibrazione.
Le qualifiche, calibrazioni e attività di manutenzione (ordinaria o straordinaria) devono essere propriamente documentate (data di esecuzione, operatore, tipo di intervento, risultato dell'intervento).
Gli strumenti e le attrezzature dedicate alla preparazione e al controllo di qualità devono essere sicuri, efficienti e in grado di garantire un elevato livello di performance delle prestazioni erogate.
Ogni apparecchio deve essere corredato di:

- un manuale per l'uso
- rapide "istruzioni operative per l'uso", qualora necessarie.
- un programma di controllo periodico.

Devono essere predisposti inoltre registri per la raccolta dei report d'intervento relativi alla manutenzione preventiva e correttiva sugli strumenti e le attrezzature e sui controlli di qualità dove applicati.
Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto indicato al punto 9.

✓ Manuali d'uso
✓ Report d'intervento
✓ Report dei controlli di qualità

Attrezzature della zona di preparazione dei radiofarmaci

La dotazione minima di strumenti e attrezzature deve essere:

- Cella di manipolazione adeguatamente schermata, ergonomica, facile da pulire e resistente ai prodotti utilizzati per la decontaminazione e, al fine di contenere l'area di manipolazione radioattiva, preferibilmente predisposta per l'alloggiamento di più generatori, di un calibratore di attività ed uno scarico rifiuti. I sistemi automatici di produzione e frazionamento devono essere alloggiati all'interno.
- Banchi di lavoro sanificabili, che fungono da piano di appoggio e da zona conservazione dei materiali utilizzati durante la preparazione e il frazionamento dei radiofarmaci.
- Contenitori schermati di trasporto per le dosi da somministrare (coprisiringhe, cassette)
- Un frigorifero dotato di monitoraggio in continuo per la registrazione dei valori di temperatura per lo stoccaggio dei kit liofilizzati per i quali sia necessaria la conservazione a basse temperature.
- Calibratore/i di dose
- Strumenti di monitoraggio della contaminazione radioattiva ambientale e del personale
- Adeguato numero di bidoni per la raccolta dei rifiuti radioattivi

Attrezzature della zona delControllo di Qualità

Le attrezzature presenti nel Laboratorio Controllo di Qualità devono essere in numero adeguato per eseguire i QC richiesti. La dotazione di strumenti e attrezzature dipende dalla natura dei radiofarmaci da analizzare.
La dotazione minima di strumenti e attrezzature deve essere:

- Camere cromatografiche, schermature per eluati del generatore, pinze, ecc. e relativi consumabili (es: lastrine cromatografiche, solventi, kit colorimetrici per la determinazione dell'Alluminio, ecc.) per l'esecuzione del processo cromatografico.
- Sistema per la rilevazione e quantificazione della radioattività, dedicato alla determinazione della purezza radiochimica.
- Armadio solventi,volatili ed infiammabili, se necessario.

Dipartimento .... – STRUTTURA di Medicina Nucleare
Via........., n....... – c.a.p............, città | tel. ....| fax. ....e-mail: ....



12. Materie prime

- ✓ NBP-MN capitolo 6
- ✓ Fogli illustrativi

Le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle norme NBP-MN. Ogni lotto di prodotto (es: kit, generatore) deve essere controllato al momento del ricevimento per verificarne l'integrità e la corrispondenza a quanto richiesto e alle specifiche. Se un lotto non possiede i requisiti richiesti, ciò deve essere documentato, e il materiale isolato deve essere identificato con un'etichetta recante la scritta "respinto".
I materiali accettati devono essere conservati in ambienti idonei e nelle condizioni indicate dal fornitore.
Deve essere creato e mantenuto aggiornato un registro contenente le informazioni riguardanti le materie prime utilizzate, quali: data di ricevimento, quantità, nome del fornitore, numero di lotto, data di scadenza, luogo di conservazione, ed eventualmente certificati di analisi o di calibrazione. La gestione delle materie prime èdisciplinata da apposita POS.

13. Preparazione e Controllo di Qualità

- ✓ NBP-MN capitolo 7

Le semplici manipolazioni effettuate in CC (eluizione dei generatori portatili di Tc-99m, ricostituzione e frazionamento dei kit liofilizzati e frazionamento dei radiofarmaci pronti per l'uso) sono operazioni caratterizzate da bassa criticità delle tecniche applicate e basso rischio microbiologico. Il mantenimento della asepsi delle preparazioni durante il processo di allestimento e frazionamento è garantito dall'effettuazione di tali operazioni in una cella di manipolazione, adeguatamente schermata, che preferibilmente assicuri la classe A, nel rispetto delle istruzioni contenute nel foglietto illustrativo predisposto dal produttore del kit e ad esso allegato e tenendo conto di quanto previsto nell'allegato A (preparazione radiofarmaceutiche ottenute per mezzo di kit) alle NBP-MN. La qualità microbiologica del prodotto finito deve essere garantita da corrette modalità operative e di pulizia/disinfezione, descritte in apposite Istruzioni Operative e POS, e l'idoneità del procedimento deve essere verificata attraverso l'esecuzione periodica (per esempio semestrale) di Media-Fill.
Elevati standard qualitativi garantiscono la corretta esecuzione dell'indagine diagnostica e della sua efficacia. A questo scopo, compito degli operatori deve essere quello di valutare la conformità dei prodotti radiofarmaceutici alle relative specifiche di qualità.
La purezza radiochimica della preparazione radiofarmaceutica deve essere determinata di norma applicando tecniche cromatografiche sul prodotto finale del lotto (soluzione contenente il radiofarmaco). Deve essere effettuato anche un controllo periodico dell'eluato del generatore di ^{99}Mo/^{99m}Tc. (Sodio Pertecnetato iniettabile, secondo la monografia della Farmacopea Europea Allegato A, NBP-MN).

13.1 Descrizione del Processo

Nel processo di preparazione, controllo di qualità, frazionamento e rilascio dei radiofarmaci oggetto del presente manuale devono essere individuate le seguenti fasi:



N° Fase	Denominazione Fase	Operatore	Responsabile
-1	Richiesta di prestazione	Medico esterno	Medico esterno
0	Programma giornaliero previsto	Figura professionale preposta	Responsabile generale MN
1	Eluizione del generatore portatile $^{99}Mo/^{99m}Tc$	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
2	Controllo di qualità dell'eluato del generatore portatile $^{99}Mo/^{99m}Tc$ (Sodio Pertecnetato iniettabile)	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di Qualità
3	Ricostituzione del kit	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
4	Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di Qualità
5	Prescrizione medica	Medico Nucleare	Medico Nucleare
6	Frazionamento della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile delle Operazioni di Preparazione
7	Rilascio della preparazione radiofarmaceutica	Figura professionale preposta	Responsabile del rilascio
8	Convalida del programma di lavoro giornaliero effettivo	Figura professionale preposta	Responsabile Generale

NOTA (5)

13.2 Note alle fasi di processo

Fase -1. Richiesta di Prestazione

Riferimento: Richiesta di prestazione effettuata dal medico esterno

Fase 0. Programma giornaliero previsto

Riferimento: Programma di lavoro giornaliero "previsto".

Sistemi di Registrazione: Programma di lavoro giornaliero previsto

Note: l'attività di preparazione e frazionamento delle preparazioni radiofarmaceutiche deve essere programmata e gestita sulla base del Programma di lavoro giornaliero previsto, redatto dalla figura preposta e



validato dal Responsabile Generale.

Fase 1. Eluizione del generatore portatile $^{99}Mo/^{99m}Tc$

Sistemi di Registrazione: Report di attività giornaliera (batch record)

Note: le IO devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione. Il generatore portatile deve essere conservato durante l'uso in ambiente idoneo (pulito e schermato), in specifico alloggiamento sotto la cella di manipolazione che consente l'eluizione e il conteggio dell'eluato direttamente dal piano di lavoro, minimizzando il pericolo di irradiazione e contaminazione. Le operazioni di eluizione devono essere condotte adottando metodologie che consentono il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e quindi dell'eluato risultante. Il Report dell'attività giornaliera, compilato dall'operatore preposto all'esecuzione, datato e firmato sia dall'operatore che, per l'approvazione, dal Responsabile di funzione, contiene tutti gli elementi che consentono l'univoca identificazione del generatore utilizzato per le preparazioni radiofarmaceutiche della giornata.

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni operative relativa alla prima e alle successive eluizioni, alle modalità di conservazione durante l'uso, allo smaltimento e alla gestione delle eventuali non conformità rilevate;

Fase 2. Controllo di qualità dell'eluato del generatore portatile ^{99}Mo-^{99m}Tc *(Sodio Pertecnetato iniettabile)*

Sistemi di Registrazione: Report dei controlli di qualità del generatore portatile di Tc-99m

Note: le IO devono essere redatte dal Responsabile di Controllo di Qualità facendo riferimento alle istruzioni fornite dal produttore ed allegate al generatore, alle NBP-MN e a quanto indicato dal MdQ.
I controlli periodici, la cui frequenza deve essere stabilita dal Responsabile di funzione preposto devono essere eseguite solo sul primo degli eluati del generatore oggetto del controllo secondo l'IO relativa.
Il Report dei controlli, datato e firmato dall'operatore incaricato del controllo e, per l'approvazione, dal Responsabile di funzione, deve contenere tutti gli elementi che consentano l'univoca identificazione del lotto controllato e riporti i risultati del controllo.

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni Operative relative ai controlli di qualità con indicazione di frequenza e modalità di esecuzione e alla gestione delle eventuali non conformità rilevate; Scheda di sicurezza dei solventi utilizzati; Scheda di riferimento in Farmacopea;

Fase 3. Ricostituzione del kit

Sistemi di Registrazione: Report di attività giornaliera (batch record)

Note: le IO devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione, facendo riferimento alle istruzioni fornite dal produttore ed allegate al liofilizzato. Le operazioni di ricostituzione devono essere condotte all'interno di una cella di manipolazione adeguatamente schermata e pulita e adottando metodologie che consentono:

- ✓ il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e quindi del radiofarmaco risultante;
- ✓ il raggiungimento dei valori di purezza radiochimica richiesta (adeguata metodologia di ricostituzione, applicazione del protocollo di marcatura e modalità di conservazione).

I kit liofilizzati devono essere conservati in ambiente idoneo e alla giusta temperatura come da istruzioni allegate dal produttore.

NOTA(6)

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni operative relative alla modalità di conservazione del kit liofilizzato, di ricostituzione, di marcatura, di conservazione del radiofarmaco durante l'uso, di gestione delle non conformità rilevate e di smaltimento.



L'operatore, di norma, dovrebbe effettuare una preparazione per volta. Qualora nell'area di lavoro siano presenti più preparazioni radiofarmaceutiche in uso, regolarmente etichettate, ciascuna di esse deve essere riposta in un contenitore schermato opportunamente contrassegnato.
Il Report dell'attività giornaliera, che assolve la funzione di batch record, compilato dall'operatore preposto all'esecuzione, datato e firmato sia dall'operatore stesso che, per l'approvazione, dal Responsabile di funzione, contiene tutti gli elementi che consentono l'univoca identificazione della preparazione radiofarmaceutica utilizzata nella pratica clinica e le condizioni di marcatura (es: n. lotto, n. preparazione, volumi e attività di ricostituzione, ora di ricostituzione, data limite di utilizzazione, identificazione dei pazienti iniettati, ecc.)

Fase 4. Controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica

NOTA (7)
NOTA(8)

Sistemi di Registrazione: Report dei controlli di qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche.

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ Istruzioni Operative relative ai controlli di qualità con indicazione di frequenza e modalità di esecuzione e alla gestione delle eventuali non conformità rilevate; Scheda di sicurezza dei solventi utilizzati; Schede di riferimento in Farmacopea;

Note: le IO devono essere redatte dal Responsabile di Controllo di Qualità, facendo riferimento alle istruzioni fornite dal produttore ed allegate al liofilizzato, e a quanto indicato dal MdQ.
I controlli periodici, la cui frequenza deve essere stabilita dal Responsabile di funzione preposto, consistono in un controllo del prodotto radiofarmaceutico eseguito su un'aliquota prelevata dal flacone al termine della preparazione, al fine di verificare la conformità del lotto ed autorizzarne l'uso clinico.
Il set dei controlli di qualità che devono essere applicati in process devono essere :

1. *Esame visivo, sia del flacone di liofilizzato che della soluzione dopo marcatura*
2. *Controllo della Purezza Radiochimica sulla soluzione dopo la marcatura*

1. L'esame visivo deve essere un controllo che viene eseguito in due diversi momenti:
a) prima di procedere alla marcatura, dove un controllo esteriore del flacone (etichetta, tappo, ghiera) consente di verificare sia la corrispondenza del liofilizzato alle specifiche che l'integrità della confezione, fondamentale per il buon esito della marcatura;
b) al termine della marcatura (prima della somministrazione), dove un controllo visivo del contenuto del flacone permette di verificare parametri quali limpidezza, colore, presenza di materiale solido estraneo o disomogeneità grossolana delle dimensioni delle particelle in sospensione nelle formulazioni colloidali.
2. L'esecuzione soltanto del controllo della purezza radiochimica, unico raccomandato dal produttore, è giustificato dal fatto che periodicamente devono essere eseguiti sull'eluato del generatore $^{99}Mo/^{99m}Tc$ il controllo della purezza chimica e il controllo della purezza radionuclidica.
La sterilità del liofilizzato è garantita dal produttore a confezione integra, conservata secondo le specifiche del produttore; quella delle preparazioni è garantito dalle verifiche sulle modalità operative effettuate e documentate con Media-Fill periodici.
La registrazione del controllo, datato e firmato dall'operatore, e per l'approvazione, dal Responsabile di funzione preposto deve contenere tutti gli elementi che consentono l'univoca identificazione del lotto controllato e



riporta i risultati del controllo.

Fase 5. Prescrizione medica

Sistemi di Registrazione: prescrizione del medico nucleare

Note: il Medico Nucleare durante la visita pre-somministrazione deve confermare la richiesta della prestazione, individuare il radiofarmaco appropriato e definirne la dose da somministrare per ciascun paziente.

Fase 6. Frazionamento della preparazione radiofarmaceutica

Sistemi di Registrazione: pratica o cartella del paziente, Report dell'attività giornaliera.

Note: le IO, relative alle modalità da adottare nella preparazione delle dosi per l'iniezione nel paziente, devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione facendo anche riferimento ai valori di LDR reperibili dal D.Lsg. 187/2000. Diverse disposizioni rispetto alle attività da iniettare devono essere richieste per iscritto dal Responsabile Generale.
Le operazioni di frazionamento della dose, all'interno del periodo di stabilità della preparazione indicato sul foglietto, devono essere condotte all'interno di una cella di manipolazione adeguatamente schermata e pulita e adottando metodologie che consentono il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e quindi del radiofarmaco risultante.
Il controllo visivo della soluzione frazionata in siringa deve essere effettuato dall'operatore che effettua la preparazione.
La conservazione delle dosi frazionate fino al momento dell'iniezione deve avvenire all'interno di contenitori schermati e puliti. Ciascuna dose frazionata deve essere univocamente identificata mediante l'apposizione di un'etichetta sulla siringa riportante i dati di tracciabilità ritenuti fondamentali. Tale identificativo deve essere poi riportato nella pratica o nella cartella del paziente al quale il farmaco è statoiniettato.

NOTA (9)

- ✓ foglietti illustrativi allegati al prodotto;
- ✓ D.Lgs 187/2000 (LDR);
- ✓ Istruzione operativa relativa alla modalità da adottare nella preparazione delle dosi da somministrare

Fase 7. Rilascio della preparazione radiofarmaceutica

Sistemi di Registrazione: Report di attività giornaliera, Programma di lavoro giornaliero.

Note: il Responsabile del rilascio, basandosi su quanto documentato dall'operatore preposto alla preparazione e ai controlli di qualità, deve provvedere formalmente ad autorizzare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica.

Fase 8. Convalida del programma di lavoro giornaliero effettivo

Riferimenti: Programma di lavoro giornaliero effettivo.

Sistemi di Registrazione: Programma di lavoro giornaliero effettivo (batch record)

Note: al termine dell'attività giornaliera di CC, l'operatore addetto alle operazioni di preparazione e frazionamento delle preparazioni



radiofarmaceutiche in turno deve verificare la rispondenza del programma di lavoro giornaliero previsto con l'effettivo.
Il responsabile Generale deve convalidare il programma effettivo e ne dispone l'archiviazione.
Tale documento, unitamente al Report di attività giornaliera deve consentire l'univoca identificazione dei pazienti (numerica o nominativa), della diagnostica di riferimento, della tipologia di prestazione e di radiofarmaco somministrato oltre alla quantità di dose (etichetta apposta in cartella).

14. Produzione e Controlli di Processo

✓ NBP-MN capitolo 7

Ogni STRUTTURA di MN deve operare in accordo con le proprie procedure di produzione e di controllo qualità, in modo da garantire la tracciabilità e documentare che tutti i parametri del processo siano controllati e che ogni deviazione dalle procedure sia giustificata. Le procedure di produzione e controllo qualità devono descrivere in dettaglio le fasi e le operazioni coinvolte nella preparazione del radiofarmaco. Esse devono contenere informazioni relative a:

- ✓ identificazione delle apparecchiature utilizzate
- ✓ Istruzioni complete (o riferimenti) per ogni fase di produzione o controllo
- ✓ Descrizione dei materiali e dei reagenti utilizzati

Tali documenti devono essere verificati ed approvati dalle figure Responsabili, che provvedono altresì a verificare ed eventualmente approvare ogni modifica apportata alle procedure stesse (nel MQ estemporanee).
Nel caso di parametri di produzione e di controllo di qualità fuori specifica non deve essere effettuato il rilascio del prodotto per la somministrazione al paziente.
Ogni preparazione deve essere identificata in modo chiaro e inequivocabile.

I batch record devono essere conservati secondo quanto descritto nelle NBP-MN.

15. Convalida del processo

Prima di dare inizio alla produzione ad uso clinico del radiofarmaco, il processo di preparazione deve essere convalidato attraverso l'esecuzione di almeno tre preparazioni consecutive del radiofarmaco. I test devono essere eseguiti nelle medesime condizioni operative utilizzate nella routine clinica, al fine di verificare la riproducibilità, la ripetibilità e l'accuratezza dei parametri coinvolti nel processo. Ciò a garanzia di ottenere il prodotto finito entro standard qualitativi predefiniti.
La convalida del processo deve essere documentata e la documentazione deve includere i risultati delle verifiche, la firma di chi ha eseguito le verifiche e la firma di chi ha approvato la validazione.



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev. Pag. 17/18 Data:

16. Stabilità del preparato

✓ NBP-MN capitolo 10

La stabilità del prodotto, preparato seguendo le modalità indicate dal produttore, è definita nel foglietto illustrativo.

17.Confezionamento ed etichettatura

NOTA (10)

✓ NBP-MN capitolo 9

Per ogni preparazione il contenitore del radiofarmaco da somministrare deve essere etichettato riportando le informazioni previste dalle NBP-MN. Per ogni preparazione, al momento della somministrazione della singola dose, deve essere predisposta una siringa chiaramente identificata in modo univoco. Per ogni singola dose da somministrare deve essere predisposta un'etichetta che indichi chiaramente tipologia del prodotto, valore di attività e ora di preparazione.

18. Aspetti microbiologici del preparato

NOTA (11)

La qualità microbiologica del radiofarmaco deve essere garantita dalla stretta osservanza delle POS, da ambienti dedicati, classificati e controllati, e da personale qualificato e deve essere verificata attraverso l'esecuzione periodica di Media Fill.
Gli operatori addetti alle operazioni in asepsi devono aver ricevuto adeguata e documentata formazione e devono essere delegati all'esecuzione delle operazioni di preparazione solo dopo essere stati convalidati mediante l'esecuzione di Media fill test. Ogni nuovo operatore deve eseguire almeno tre Media fill run per poter essere convalidato. Ciascun operatore deve essere riconvalidato almeno annualmente mediante un Media fill run.

19. Sistemi computerizzati

✓ NBP-MN cap.13

La preparazione e il controllo di qualità di radiofarmaci per uso diagnostico prevede un ampio utilizzo di sistemi computerizzati, sia con funzioni di controllo dei processi che di acquisizione dati e gestione della documentazione. L'accesso a tali sistemi da parte di operatori e amministratori deve essere regolato in modo da garantire un livello di sicurezza adeguato.

20. Formazione

- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Piani annuali di formazione
- ✓ Report ECM
- ✓ Partecipazione del personale a Seminari o Corsi di aggiornamento interni o nazionali sulle tematiche indicate
- ✓ Verbali di riunioni

Un programma di training, descritto in una apposita procedura operativa, deve essere pianificato per l'addestramento e l'inserimento e la convalida di nuovo personale nelle fasi produttive e di controllo di qualità. Per tutti gli operatori deve essere redatto un record che attesti l'avvenuto training. Qualora vengano introdotte modifiche significative alle varie fasi di preparazione e controllo qualità delle preparazioni radiofarmaceutiche da kit, si deve procedere ad un aggiornamento e verifica, opportunamente documentati, del livello di addestramento del personale operativo.



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-kit-STRUTTURA MN Rev.	Pag. 18/18 Data:

Tutto il personale direttamente o indirettamente coinvolto nelle preparazioni di radiofarmaci da kit, nel relativo controllo di qualità, nelle procedure di convalida e riconvalida periodica dei processi e dei prodotti, deve essere adeguatamente formato e costantemente aggiornato su tematiche quali: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, pulizia, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.
Anche per le funzioni Responsabili del processo devono essere predisposti adeguati programmi di formazione e aggiornamento.

NOTA(1): *nella colonna "Documentazione relativa" devono essere riportate normative di riferimento, POS, IO, e Strumenti di Registrazione. redatti ed approvati dalle funzioni responsabili. Le indicazioni non possono essere considerate esaustive, ciascuna MN completerà opportunamente la colonna.*
NOTA (2): *Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate,con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.*
NOTA (3), NOTA(4), NOTA (5): *ciascuna STRUTTURA completerà la redazione descrivendo la propria realtà lavorativa*
NOTA (6): è opportuno tenere a disposizione una tabella con la durata limite di ogni preparazione.
NOTA (7): Qualora le istruzioni risultino non complete, o insufficienti, potranno essere adottate modalità operative derivate dalla letteratura di settore. Tali modalità dovranno essere citate e convalidate e non dovranno mai essere in contrasto con quanto riportato sul foglietto illustrativo.
NOTA (8): L'esecuzione dei controlli è finalizzata a garantire elevati standard qualitativi delle preparazioni. La frequenza dei controlli di qualità, deve essere stabilita dal Responsabile di funzione preposto.
NOTA (9): per la gestione del flacone multidose fare riferimento ad una eventuale procedura aziendale.

NOTA (10): *ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare test di media fill.*
NOTA (11): *Possono essere eseguiti periodici test di sterilità anche sul residuo della singola preparazione (prodotto finito). In tal caso è indispensabile conservare un campione di riferimento (contro campione) fino alla verifica del risultato. Se il test risulta positivo si procede alla identificazione dei microrganismi rilevati; qualora risultassero derivare da cute o ambiente sarà opportuno avviare indagini e azioni correttive e successivamente eseguire una riconvalida del processo/operatore, qualora risultassero di altra natura si consiglia di ripetere il test sul contro campione e, se possibile, una attenta valutazione del paziente.*



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Materiale autologo del paziente - Struttura MN Rev. 0	Pagina 1 di 19 Data:

Preparazioni estemporanee in cui si effettua la marcatura di materiale autologo del paziente (leucociti, eritrociti, piastrine): modello per la preparazione di un manuale di qualità



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Materiale autologo del paziente - Struttura MN Rev. 0	Pagina 2 di 19 Data:

Indice

1. Lista di distribuzione

Il presente manuale deve essere distribuito dal Direttore della STRUTTURA di Medicina Nucleare, alle figure previste nel Sistema Assicurazione di Qualità e a tutti gli operatori che a vario titolo prestano servizio nella STRUTTURA di Medicina Nucleare. Copia cartacea della stessa è collocata presso ......(specificare) a disposizione di tutti per la consultazione. Indicare eventuale sistema di consultazione informatica, se presente.

2. Emissione

Revisione	Data	Redazione	Verifica	Approvazione
Rev.0	data di emissione	Nome e Cognome del/i redattore/i	Nome e Cognome RAQ (firma)	Nome e Cognome Direttore STRUTTURA MN (firma)

3. Revisioni

Il presente Manuale di Qualità deve essere sottoposto a revisione almeno ogni tre anni.



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Materiale autologo del paziente – Struttura MN Rev. 0	Pagina 3 di 19 Data:

4. Riferimenti

Linee guida per il miglioramento della qualità nelle Strutture di Medicina Nucleare (anno 2005).
Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) pubblicate nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.
Legislazione relativa alla radioprotezione: D.Lgs.230/95 e successive integrazioni; D.Lgs 187/2000.
Farmacopea Ufficiale Italiana, ultima edizione.
Farmacopea Europea, ultima edizione.
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
Indicare eventuali Manuali di Qualità Aziendale, Dipartimentale o di UOMN, se presenti.

5. Abbreviazioni

CQ = Controllo Qualità
ECM = Educazione Continua in Medicina
EQ = Esperto Qualificato
IO = Istruzioni Operative
IQ = Qualifica dell'Installazione
MdQ = Manuale di Qualità
MN = Medicina Nucleare
NBP-MN = Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare
OQ = Qualifica Operativa
POS = Procedure Operative Standard
PQ = Qualifica della Performance
RF = Radiofarmaci
SAQ = Sistema Assicurazione Qualità
SSN = Sistema Sanitario Nazionale
STRUTTURA = Unità operativa semplice o complessa di Medicina Nucleare
UO = Unità Operativa

6. Campo di Applicazione

Il presente Manuale di Qualità deve essere applicato nella STRUTTURA di MN come indispensabile strumento metodologico per descrivere i propri processi, le strutture e gli strumenti necessari all'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il presente documento deve essere applicato alle preparazioni estemporanee in cui si effettua la radiomarcatura di materiale autologo del paziente (leucociti, eritrociti. piastrine).



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Materiale autologo del paziente - Struttura MN Rev. 0	Pagina 4 di 19 Data:

7. Premessa

Documentazione relativa
NOTA(1)

- ✓ Autorizzazione della STRUTTURA di MN
- ✓ Linee guida di settore

La Medicina Nucleare è una disciplina la cui specificità risiede nella preparazione e nell'impiego di radiofarmaci, per attività sia di tipo diagnostico che terapeutico.
La missione della MN è quella di fornire efficacemente e tempestivamente le prestazioni sopraccitate secondo procedure validate da società scientifiche e nel rispetto delle normative emanate sulla radioprotezione del paziente e dell'operatore e sulla qualità, quale supporto imprescindibile di efficacia e sicurezza dei medicinali.

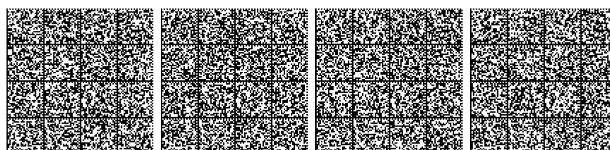
A tale scopo:
- ➢ deve erogare le prestazioni in una logica di miglioramento continuo della qualità, a pazienti degenti ed in regime di day hospital, a pazienti ambulatoriali assistiti dal SSN, e a tutti i "clienti esterni" cui può istituzionalmente fornire assistenza;
- ➢ deve garantire un controllo di qualità sistematico sulle attrezzature e sui radiofarmaci impiegati con modalità standardizzate;
- ➢ deve impiegare personale medico e non-medico, adeguatamente formato e continuativamente aggiornato, nell'ambito di programmi aziendali, regionali e nazionali ECM allo scopo di rispondere in tempi sostenibili alle sempre nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo;
- ➢ deve favorire l'integrazione di diverse competenze professionali, per attuare attività qualificate ad elevato contenuto specialistico.

I valori fondamentali di questa disciplina medica consistono nell'erogare prestazioni sanitarie di qualità che risultino:
- ➢ efficaci: utilizzando le tecnologie di cui è stata dimostrata la validità; garantendo che tutti i professionisti siano in grado di mettere in campo prestazioni efficaci legate all'impegno loro richiesto di migliorare continuamente le proprie competenze e fondare il proprio operato su conoscenze validate e aggiornate;
- ➢ appropriate: ovvero pertinenti rispetto al bisogno di salute espresso dalle persone e valide da un punto di vista tecnico-scientifico;
- ➢ sicure: tutti i settori assistenziali, infatti, devono essere preparati a garantire elevati standard di sicurezza di ambienti, impianti, tecnologie e procedure;
- ➢ coerenti con i principi dell'etica professionale e sociale;
- ➢ efficienti: producendo benefici in termini di salute minimizzando i rischi clinici e i costi;
- ➢ accessibili: disponibili a tutta l'utenza, garantendone la fruizione in senso qualitativo e quantitativo;
- ➢ continuative: erogate con regolarità, attraverso l'impegno ad adottare misure volte ad arrecare agli utenti il minor disagio possibile.

La STRUTTURA di Medicina Nucleare deve avvalersi per lo svolgimento della propria funzione, dell'integrazione delle diverse figure professionali in essa operanti con il supporto del personale necessario allo svolgimento delle funzioni avendo la salute del paziente come obiettivo comune.

- ✓ Organigramma della STRUTTURA di MN

Il valore condiviso da tutti gli operatori della STRUTTURA deve essere quello



di fornire elevati standard qualitativi delle prestazioni erogate, siano esse di diagnostica o di terapia con radiofarmaci. Strumento indispensabile a garanzia di qualità è l'adozione di un Sistema di Assicurazione della Qualità.
In quest'ottica le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" costituiscono il riferimento normativo cui deve conformarsi la STRUTTURA di Medicina Nucleare per quanto riguarda le preparazioni radiofarmaceutiche, che vengono allestite all'interno del Laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci e che costituiscono la prima fondamentale tappa nel percorso diagnostico o terapeutico erogato.
Il presente manuale costituisce l'indispensabile riferimento interno per l'applicazione nella pratica clinica delle NBP-MN e si riferisce alle preparazioni estemporanee di cellule autologhe.
Il presente manuale è articolato in più capitoli, ed affronta tematiche quali: l'allestimento dei locali e delle zone di lavoro, la gestione del processo e del personale, e la stesura della documentazione necessaria.
La STRUTTURA deve porre adeguata attenzione agli aspetti radioprotezionistici che riguardano ambienti, strumenti, modalità operative e sorveglianza del personale necessari al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate; a tal proposito essa deve fare riferimento alle specifiche normative in materia, alle Norme Interne di Radioprotezione redatte dall'Esperto Qualificato e ai regolamenti interni della STRUTTURA.

✓ Norme Interne di Radioprotezione

8. Pianificazione

La STRUTTURA deve redigere e mantenere aggiornato un elenco di tutto il personale afferente alla MN con relative firme e sigle.

✓ Elenco del personale della STRUTTURA con firme e sigle

8.1 Organigramma funzionale

NOTA (2)

Il minimo organigramma Funzionale deve essere conforme a quanto previsto dalle NBP-MN.

✓ NBP-MN capitolo 2
✓ NBP-MN capitolo 3

Il Responsabile generale deve:
- assicurare che la STRUTTURA abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali;
- garantire che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità;
- assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica;
- individuare e nominare i Responsabili di Assicurazione di Qualità, Operazioni di Preparazione, Controllo di Qualità;
- approvare le procedure, le istruzioni operative e gli strumenti di registrazione, redatti dai rispettivi Responsabili e verificati formalmente dal Responsabile dell'Assicurazione di Qualità;
- predisporre un sistema di registrazione che deve chiaramente identificare chi, periodicamente, ha la responsabilità delle seguenti azioni:
  - approvazione delle operazioni di preparazione;



- approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
- approvazione (rilascio) della preparazione per uso clinico.

Il Responsabile dell'Assicurazione di Qualità deve:

- gestire il Sistema di Assicurazione della Qualità;
- verificare la corretta stesura e la gestione della documentazione;
- effettuare periodiche autoispezioni per la verifica della conformità del Sistema di Assicurazione della Qualità;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile delle Operazioni di Preparazione deve:

- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relative alla preparazione e frazionamento dei radiofarmaci;
- assicurare che le operazioni di preparazione avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali;
- approvare le operazioni di preparazione;
- verificare con gli altri responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc.

Il Responsabile del Controllo di Qualità deve:

- predisporre procedure, istruzioni operative e sistemi di registrazione relativi al controllo di qualità dei radiofarmaci;
- approvare le operazioni e i risultati di controllo di qualità;
- verificare con gli altri Responsabili la gestione delle attività: deviazioni, gestione rifiuti, formazione personale, non conformità, ecc..;
- assicurare che le operazioni di controllo di qualità avvengano in conformità a quanto descritto su POS e IO, incluse le condizioni ambientali e strumentali.

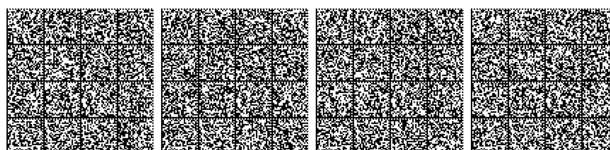
Colui che è autorizzato dal Responsabile generale ad approvare il rilascio della preparazione radiofarmaceutica, deve verificare che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le NBP-MN;
- ci sia la corrispondenza tra la dose radioattiva prevista e quanto è stato allestito.

8.2 Organigramma Nominativo

La STRUTTURA deve essere dotata di un organigramma nominativo, nel quale sono chiaramente assegnate le funzioni di responsabilità già descritte nell'Organigramma Funzionale di cui al punto 8.1.

- ✓ Organigramma nominativo
- ✓ Piano - turni di lavoro
- ✓ Report di governo dell'attività giornaliera.



9. Documentazione

L'impostazione di un Sistema di Assicurazione della Qualità necessita la predisposizione di un articolato sistema documentale (cartaceo o su supporto informatico) costituito da documenti, procedure operative e sistemi di registrazione relativi a tutte le fasi che portano al rilascio per uso clinico del radiofarmaco. Tale sistema deve garantire la tracciabilità dell'intero complesso di operazioni e verifiche.
Tutte le operazioni connesse, direttamente o indirettamente, con la preparazione devono essere pertanto regolate da un complesso di Procedure Operative Standard (POS). Un elenco esemplificativo delle procedure che devono essere redatte e approvate secondo il Sistema di Assicurazione Qualità è descritto di seguito:

- ✓ NBP-MN capitolo 2
- ✓ NBP-MN capitolo 4
- ✓ NBP-MN capitolo 13
- ✓ Elenco aggiornato documenti/procedure/ Istruzioni operative/ moduli interni di riferimento per gli operatori della Struttura di MN

Personale:
- ✓ accesso e comportamento del personale nella zona di preparazione radiofarmaci
- ✓ inserimento e formazione di nuovo personale e aggiornamento

Ambienti e aree di lavoro:
- ✓ gestione aree classificate
- ✓ procedura per pulizia e disinfezione dei locali

Attrezzature:
- ✓ Gestione della strumentazione: qualifiche, calibrazioni, utilizzo e manutenzione
- ✓ Procedura per pulizia e disinfezione della strumentazione

Processo:
- ✓ Gestione delle materie prime
- ✓ Gestione del magazzino
- ✓ Convalida di processo
- ✓ Operazioni svolte in asepsi
- ✓ Convalida delle manipolazioni in asepsi (mediante Media fill)
- ✓ Procedura per la gestione del prelievo al paziente
- ✓ Procedura di preparazione del materiale autologo marcato
- ✓ Procedura di controllo di qualità del materiale autologo marcato
- ✓ Gestione dei certificati di analisi
- ✓ Gestione dei risultati fuori specifica
- ✓ Confezionamento ed etichettatura del preparato prodotto da materiale autologo marcato
- ✓ Gestione degli studi di stabilità
- ✓ Gestione del Batch Record
- ✓ Archiviazione dei dati
- ✓ Procedura per lo smaltimento dei rifiuti
- ✓ Gestione dei sistemi computerizzati
- ✓ Gestione dei cambiamenti
- ✓ Gestione delle deviazioni
- ✓ Gestione dei reclami
- ✓ Gestione dei contratti esterni

Assicurazione della Qualità:
- ✓ Procedura di Autoispezione

Le POS che prevedono moduli allegati, da compilarsi durante le operazioni in essi prescritte, possono originare la seguente modulistica:



- ✓ Logbook degli strumenti
- ✓ Certificati di analisi
- ✓ Rapporto dei risultati fuori specifica
- ✓ Schede di addestramento e formazione del personale
- ✓ Batch Record
- ✓ Rapporti di manutenzione della strumentazione
- ✓ Rapporti di qualifica e calibrazione della strumentazione
- ✓ Richiesta di cambiamento
- ✓ Scheda di pulizia
- ✓ Foglio di lavorazione
- ✓ Rapporto di autoispezione
- ✓ Rapporto di deviazione

Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto previsto dalle NBP-MN, dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali di gestione della documentazione, qualora esistenti.

10. Gestione dei cambiamenti

Tutte le modifiche suscettibili di influenzare la qualità del prodotto o la riproducibilità del processo devono essere giustificate, documentate e approvate dalle funzioni responsabili. L'eventuale necessità di qualifica e riconvalida devono essere attentamente valutate dalle funzioni responsabili competenti.

✓ NBP-MN capitolo 2

I cambiamenti possono riguardare:

- ➢ un'attrezzatura utilizzata durante il processo
- ➢ ambiente di processo
- ➢ metodologia di preparazione
- ➢ metodologia di controllo di qualità
- ➢ qualsiasi altro fattore o parametro che possa influire sulla qualità del prodotto o sulla riproducibilità del processo.

11. Ambienti, zone di lavoro e attrezzature

11.1 Ambienti e zone di lavoro

NOTA (3)

- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Autorizzazione
- ✓ Planimetrie
- ✓ Cartelli di segnalazione
- ✓ Norme Interne di Radioprotezione

L'accesso ai locali di produzione deve essere regolamentato e consentito al solo personale autorizzato.
Tutti gli ambienti di lavoro devono essere conformi ai requisiti di radioprotezione previsti dalla normativa vigente e a quanto previsto dalle NBP-NM.
L'allestimento dei preparati radiomarcati ottenuti da materiale autologo del paziente deve essere effettuato all'interno di una zona dedicata, che deve essere parte integrante del Laboratorio di preparazione dei radiofarmaci, ma è separata dagli altri ambienti per mezzo di idoneo locale filtro.

<u>Descrizione degli ambienti di lavoro</u>

1) Locale filtro/spogliatoio
2) Locale dedicato alla preparazione del materiale autologo, alla sua radiomarcatura e alla preparazione della dose da somministrare
3) Passa-materiali
4) Laboratorio di Controllo di Qualità



Locale filtro/spogliatoio

Il locale filtro/spogliatoio, di dimensioni adeguate, rappresenta la via di accesso al locale dedicato alla preparazione dei preparati. L'accesso al locale filtro/spogliatoio deve essere regolato da un dispositivo di interblocco che impedisce la simultanea apertura delle porte. Le finiture delle pareti e degli arredi presenti nel locale filtro/spogliatoio devono essere realizzati in materiale facilmente pulibile e decontaminabile, e organizzati in modo da minimizzare la presenza di recessi con potenziale accumulo di polvere. Le caratteristiche tecniche impiantistiche del locale filtro/spogliatoio devono essere tali da garantire la stessa classe del locale cui dà accesso. Gli indumenti utilizzati e la procedura di vestizione devono essere adeguati alla classe.

Locale dedicato alla preparazione

Al laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci si deve accedere soltanto tramite il locale filtro descritto in precedenza.

I regimi di pressione/depressione del locale filtro/spogliatoio e del locale di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare contemporaneamente il rispetto delle norme di radioprotezione, e di quelle farmaceutiche per quanto concerne la classificazione ambientale. A titolo di esempio, una delle soluzioni può essere rappresentata da un gradiente di pressione diretto dalla zona di preparazione dei radiofarmaci alla zona filtro, che funge pertanto da condotto di estrazione dell'aria; al contempo, un gradiente di pressione diretto dallo spogliatoio sia verso la zona filtro che verso l'esterno, deve impedire al tempo stesso la fuoriuscita di radioattività dal laboratorio e l'immissione di aria non trattata..

Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose da somministrare, avviene manualmente, la procedura manuale deve essere eseguita sotto una cappa a flusso laminare di classe A posta in un ambiente di classe B. Se la preparazione, compresa la fase di allestimento della dose, avviene mediante l'utilizzo di un sistema chiuso e automatizzato (oppure in un isolatore) che garantisca la classe A, le caratteristiche tecniche impiantistiche della zona di preparazione dei radiofarmaci devono assicurare almeno una classe "D".

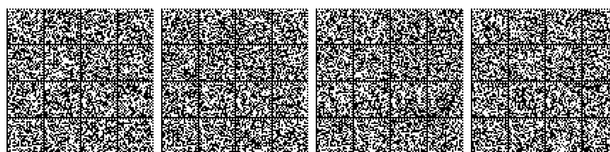
Il laboratorio di preparazione deve contenere gli arredi minimi indispensabili allo svolgimento delle operazioni di preparazione dei radiofarmaci.

Il laboratorio di preparazione deve essere strutturato in maniera tale da proteggere il prodotto da possibili contaminazioni derivanti dal personale o dalle aree circostanti. Le superfici (pavimenti, pareti, controsoffitti, banchi da lavoro, celle) devono essere realizzate in materiale facilmente pulibile. Le operazioni di pulizia devono essere regolate da POS specificamente dedicata.

Il laboratorio di preparazione non deve essere utilizzato come magazzino, ma devono esservi conservati solo i materiali necessari alle preparazioni.

Passa-materiali

Il passaggio bi-direzionale (ingresso/uscita) dei materiali, dei radiofarmaci e dei campioni per il CQ, deve essere effettuato per mezzo di idonei passa-materiali dotati di un sistema di ventilazione tale da garantire una classificazione dell'ambiente dello stesso grado implementato nella zona dedicata alla preparazione. Essi devono essere flussati, e il regime di pressione deve essere tale da impedire l'afflusso di aria dagli ambienti esterni verso il laboratorio di preparazione. L'accesso al passa-materiali deve essere regolato da appositi interblocchi che devono impedire la simultanea apertura delle due porte.



Laboratorio di Controllo di qualità
Il laboratorio di Controllo Qualità è separato rispetto al laboratorio di preparazione dei radiofarmaci. Il laboratorio deve avere dimensioni sufficienti ad ospitare la strumentazione impiegata per lo svolgimento dei controlli di qualità del radiofarmaco e per un flusso ordinato delle operazioni. Il laboratorio deve essere dotato di sufficiente personale e di POS adeguate allo svolgimento delle varie operazioni, così da minimizzare il rischio di contaminazione crociata.
Non è necessaria alcuna classificazione per gli ambienti destinati al CQ.

Le condizioni igieniche all'interno di locali di produzione devono essere garantite attraverso un'attenta gestione delle operazioni di pulizia e di disinfezione.
L'efficacia delle procedure di pulizia deve essere verificata periodicamente. Deve essere predisposto un programma di controllo periodico delle aree di lavoro in collaborazione con un laboratorio microbiologico. La modalità, la frequenza delle operazioni di pulizia/disinfezione e il programma dei controlli microbiologici deve essere concordata tra i Responsabili di funzione e rintracciabile in apposito documento.

- ✓ Contratti con imprese di pulizie
- ✓ Programma dei controlli microbiologici
- ✓ Report dei controlli microbiologici delle aree di lavoro
- ✓ Disposizioni interne di pulizia giornaliera delle aree di lavoro

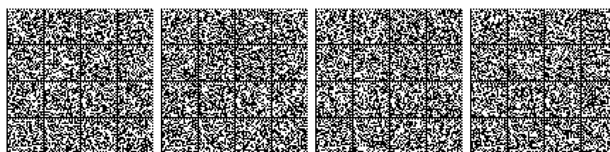
11.2 Attrezzature

Le attrezzature devono essere collocate in maniera da facilitarne l'utilizzo, la pulizia e la manutenzione.
Tutte le attrezzature devono essere qualificate prima dell'utilizzo per verificare che siano state installate correttamente e che siano in grado di operare secondo specifica.
Vengono di seguito identificate diverse fasi di qualifica:

1. la Qualifica dell'Installazione (IQ) deve richiedere una verifica di tutti i componenti principali delle attrezzature rispetto alle specifiche tecniche ed alla documentazione di dettaglio del costruttore e/o del fornitore.
2. La Qualifica Operativa (OQ) deve dimostrare che l'attrezzatura opera come indicato dalle specifiche funzionali, negli intervalli di accettazione approvati per l'attrezzatura stessa.
3. La Qualifica delle Prestazioni o Performance Qualification (PQ) deve dimostrare che l'attrezzatura produce costantemente prodotti finali o condizioni conformi alle specifiche dell'utente operando nei normali range dei parametri di controllo.

IQ e OQ possono essere effettuate dal fornitore presso la STRUTTURA di MN ove le attrezzature medesime sono installate, mentre la PQ deve essere effettuata dal personale della STRUTTURA preliminarmente all'introduzione dell'attrezzatura nel processo di preparazione del radiofarmaco.
Le attrezzature devono essere riconvalidate nel caso di cambiamenti significativi. Lo stato di funzionamento deve essere garantito nel tempo dal rispetto delle indicazioni contenute nelle relative POS di utilizzo, manutenzione e calibrazione.
Le qualifiche, calibrazioni e attività di manutenzione (ordinaria o straordinaria) devono essere propriamente documentate (data di esecuzione, operatore, tipo di intervento, risultato dell'intervento).
Gli strumenti e le attrezzature dedicate alla preparazione e al controllo di

NOTA (4)
- ✓ NBP-MN capitolo 5
- ✓ Elenco aggiornato delle attrezzature



qualità devono essere sicuri, efficienti e in grado di garantire un elevato livello di performance delle prestazioni erogate.
Ogni apparecchio deve essere corredato di:

- ➢ un manuale per l'uso
- ➢ rapide "istruzioni operative per l'uso", qualora necessarie
- ➢ un programma di controllo periodico

Devono essere predisposti inoltre registri per la raccolta dei report d'intervento relativi alla manutenzione preventiva e correttiva sugli strumenti e le attrezzature e sui controlli di qualità dove applicati.
Tutta la documentazione deve essere conservata secondo quanto indicato al punto 9.

- ✓ Manuali d'uso
- ✓ Report d'intervento
- ✓ Report dei controlli di qualità

Attrezzature della zona di preparazione dei radiofarmaci

Le attrezzature presenti nel laboratorio dedicato alla preparazione dei radiofarmaci costituiti da materiale autologo devono essere le seguenti:

- una cappa a flusso laminare classe A o isolatore dotato di pre-camere con filtro assoluto in entrata e in uscita;
- una centrifuga con camera in acciaio, rotore oscillante e di materiale facilmente lavabile, disinfettabile e decontaminabile, dotata di un coperchio di chiusura e del dispositivo di blocco del coperchio in marcia;
- banchi di lavoro sanificabili che devono fungere da piano di appoggio e da zona conservazione dei materiali utilizzati durante la preparazione dei radiofarmaci;
- contenitori schermati di trasporto per le dosi da somministrare (coprisiringhe, cassette);
- bidoni per la raccolta dei rifiuti radioattivi e non radioattivi;
- strumenti di monitoraggio della contaminazione radioattiva ambientale e del personale;
- un frigorifero dotato di monitoraggio in continuo per la registrazione dei valori di temperatura per lo stoccaggio di reagenti a bassa temperatura;

Attrezzature del Laboratorio Controllo di Qualità

Le attrezzature presenti nel Laboratorio Controllo di Qualità devono essere in numero adeguato per eseguire i QC richiesti. La dotazione di strumenti e attrezzature dipende dalla natura dei radiofarmaci da analizzare.

Nel caso vengano sviluppati metodi diversi da quelli riportati in Farmacopea, i metodi analitici devono essere convalidati.

12. Materie prime

Le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle norme NBP-MN. Ogni lotto di reagente/materiale deve essere controllato al momento del ricevimento per verificarne l'integrità e la corrispondenza a quanto richiesto e alle specifiche. Se un lotto non possiede i requisiti richiesti, ciò deve essere

- ✓ NBP-MN capitolo 6
- ✓ Fogli illustrativi reagenti



documentato, e il materiale isolato deve essere identificato con un'etichetta recante la scritta "respinto".
I materiali accettati devono essere conservati in ambienti idonei e nelle condizioni indicate dal fornitore.
Tutte le materie prime devono essere accompagnate da un certificato di analisi.
Deve essere creato e mantenuto aggiornato un registro contenente le informazioni riguardanti le materie prime utilizzate, quali: data di ricevimento, quantità, nome del fornitore, numero di lotto, data di scadenza, luogo di conservazione, certificati di analisi e schede di sicurezza.
La gestione delle materie prime è disciplinata da apposita POS.
I radiofarmaci utilizzati per la marcatura del materiale autologo del paziente e il materiale stesso devono considerarsi a tutti gli effetti materie prime e come tali devono essere gestite da apposite procedure al fine di consentirne la gestione e la tracciabilità.
Il prelievo deve essere identificato con codifica univoca per consentirne la completa tracciabilità lungo tutto il processo di preparazione fino alla reinfusione nel paziente stesso.

13. Preparazione e Controllo di Qualità

✓ NBP-MN capitolo 7

13.1 Descrizione del processo

Il processo di preparazione di una preparazione estemporanea in cui si effettua la radiomarcatura di materiale autologo del paziente deve essere riassunto nei seguenti passaggi:

NOTA (5)

N° Fase	Denominazione Fase	Operatore	Responsabile
- 1	Richiesta di prestazione	Medico esterno	Medico esterno
0	Programma giornaliero previsto	Figura professionale preposta	Responsabile generale
1	Preparazione ambiente e materiali/reagenti	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di preparazione
2	Prescrizione Medica	Medico Nucleare	Medico Nucleare
3	Prelievo e separazione della componente ematica da marcare	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
4	Preparazione del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della componente ematica	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione



5	Controllo di qualità del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della componente ematica	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di qualità
6	Marcatura della componente ematica	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
7	Separazione della quota di radiofarmaco non legata alla componente cellulare	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
8	Controlli di qualità della componente ematica marcata	Figura professionale preposta	Responsabile di Controllo di qualità
9	Preparazione in siringa del materiale autologo marcato	Figura professionale preposta	Responsabile delle operazioni di Preparazione
10	Rilascio della preparazione per uso clinico	Figura professionale preposta	Responsabile del rilascio

13.2 Note alle fasi del processo

Fase -1. Richiesta di prestazione

Riferimento: Richiesta di prestazione effettuata dal Medico esterno

Fase 0. Programma giornaliero previsto

Riferimento: Programma di lavoro giornaliero " previsto"

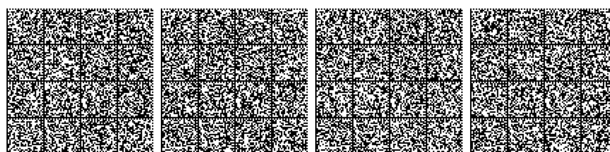
Sistemi di Registrazione: Programma di lavoro giornaliero previsto

Note: l'attività di preparazione del materiale autologo marcato deve essere programmata e gestita sulla base del Programma di lavoro giornaliero previsto, redatto dalla figura preposta e validato dal Responsabile Generale. Per ogni paziente viene predisposto un Batch record che riporta tutte le fasi di seguito descritte.

Fase 1. Preparazione ambiente e materiali/reagenti

Sistemi di Registrazione: Report di attività giornaliera di pulizia; batch record prodotto per ciascun paziente con numerazione progressiva

✓ Foglietti illustrativi allegati ai prodotti utilizzati; IO relativa alla pulizia; parametri



Note: Le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione.
Le operazioni di preparazione devono essere eseguite in ambienti adeguati e precedentemente puliti, utilizzando materiale sterile e apirogeno e adottando metodologie operative tali da garantire:

- Il mantenimento della sterilità e apirogenicità dei prodotti utilizzati e del radiofarmaco risultante
- Il raggiungimento dei valori di qualità richiesti

L'attività deve essere iniziata dopo un tempo sufficiente a stabilire la classe ambientale richiesta, definita in apposite POS
L'operatore registra sul batch record i reagenti utilizzati con relativo numero di lotto e ditta.

ambientali/attrezzature; IO preparazione del materiale autologo del paziente

NOTA (6)

Fase 2. Prescrizione Medica

Sistemi di Registrazione: prescrizione del Medico nucleare

Note: il Medico nucleare durante la visita pre-somministrazione deve confermare la richiesta della prestazione, deve individuare il radiofarmaco appropriato e deve definire la dose da somministrare per ciascun paziente.

Fase 3. Prelievo e separazione della componente ematica da marcare ottenuta da materiale autologo del paziente

✓ IO prelievo al paziente; IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione delle deviazioni; IO per lo smaltimento dei rifiuti.

Sistemi di Registrazione: un batch record deve essere prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

Note: le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile delle Operazioni di Preparazione. La figura professionale preposta, dopo aver verificato la richiesta del medico nucleare (report di accettazione medica) deve procedere al prelievo di sangue al paziente. Il prelievo deve essere fatto dopo corretta preparazione e detersione della zona cutanea nella sede di iniezione in accordo a quanto previsto dalla apposita procedura. Alla fine di tale operazione l'operatore deve registrare sul batch record quanto eseguito.
La figura professionale preposta deve procedere ad avviare le fasi di laboratorio che permettono di ottenere la componente ematica (leucociti, eritrociti, piastrine) da marcare secondo le specifiche riportate in una POS che dettaglia in modo accurato la procedura e i controlli che danno garanzia della qualità del preparato finale.
In particolare tutti i flaconi e le siringhe utilizzati devono essere identificati con codifica univoca per consentirne la tracciabilità e nella stessa area di lavoro non devono essere eseguite contemporaneamente operazioni di preparazione, al fine di evitare contaminazioni crociate.

Fase 4. Preparazione del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della componente ematica

✓ Manuale di qualità per preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo"

Note: la fase di marcatura della componente ematica selezionata deve avere una interfaccia con l'attività relativa alla preparazione dei radiofarmaci da kit in quanto prevede che il radiofarmaco impiegato per la marcatura debba essere preparato secondo quanto riportato nel documento relativo alla gestione dei Kit.

Fase 5. Controllo di qualità del radiofarmaco utilizzato per la marcatura della

✓ Manuale di qualità



componente ematica *Note*: per questa parte del processo si rimanda a quanto riportato nel documento relativo alla gestione dei Kit.	per preparazioni ottenute per mezzo di Kit, per uso diretto "in vivo"
Fase 6. Marcatura della componente ematica *Sistemi di registrazione*: batch record prodotto per ciascun paziente univocamente identificato *Note*: La marcatura deve essere fatta secondo specifica POS. La documentazione deve garantire la tracciabilità sia del radiofarmaco che della preparazione cellulare	✓ IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO per lo smaltimento dei rifiuti, IO gestione delle deviazioni
Fase 7. Separazione della quota di radiofarmaco non legata alla componente cellulare *Sistemi di registrazione*: batch record prodotto per ciascun paziente univocamente identificato *Note:* La quota libera deve essere separata in modo da somministrare al paziente solo la quota legata alla componente ematica secondo quanto riportato in una specifica POS.	✓ IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione dei cambiamenti; IO per lo smaltimento dei rifiuti.
Fase 8: Controlli di qualità della componente ematica marcata *Sistemi di registrazione*: report di lavorazione prodotto per ciascun paziente univocamente identificato I Controlli di Qualità minimi da eseguire sono quelli previsti dalle NBP-MN. *Note*: Le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile del Controllo di qualità, il quale stabilisce i controlli routinari, che devono essere fatti secondo quanto riportato in specifiche POS.	NOTA (7) ✓ NBP-MN capitolo 8 ✓ IO controllo di qualità del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione dei cambiamenti; IO per lo smaltimento dei rifiuti.
Fase 9. Preparazione in siringa del materiale autologo marcato *Sistemi di registrazione*: batch record prodotto per ciascun paziente univocamente identificato *Note*: Le istruzioni devono essere redatte dal Responsabile delle operazioni di Preparazione. La preparazione in siringa del materiale autologo marcato deve essere effettuata nello stesso ambiente in cui si è fatta la separazione e la marcatura. La procedura di confezionamento deve prevedere: – Etichettatura della siringa; – Trasferimento del prodotto nella siringa.	✓ IO preparazione del materiale autologo marcato del paziente; IO gestione dei cambiamenti; IO per lo smaltimento dei rifiuti.
Fase 10. Rilascio del materiale autologo marcato del paziente per uso clinico	



Sistemi di registrazione: report di lavorazione prodotto per ciascun paziente univocamente identificato

Note: Il Responsabile del rilascio, basandosi su quanto documentato in seguito alle operazioni di preparazione e ai controlli di qualità, deve provvedere formalmente ad autorizzare il rilascio della preparazione come da prescrizione medica.

14. Produzione e Controlli di Processo

Ogni STRUTTURA di MN deve operare in accordo con le proprie procedure di produzione e di controllo qualità, in modo da garantire la tracciabilità e documentare che tutti i parametri del processo siano controllati e che ogni deviazione dalle procedure sia giustificata. Le procedure di produzione e controllo qualità devono descrivere in dettaglio le fasi e le operazioni coinvolte nella preparazione del materiale autologo marcato del paziente. Esse devono contenere informazioni relative a:

- ✓ identificazione delle apparecchiature utilizzate
- ✓ Istruzioni complete (o riferimenti) per ogni fase di produzione o controllo
- ✓ Descrizione dei requisiti dei materiali e dei reagenti utilizzati.

✓ NBP-MN capitolo 7

Tali documenti devono essere verificati ed approvati dalle figure Responsabili, che provvedono altresì a verificare ed eventualmente approvare ogni modifica apportata alle procedure stesse.
Durante le fasi del processo di separazione e marcatura di materiale autologo del paziente l'andamento del processo deve essere monitorato con la registrazione dei parametri ambientali e strumentali, e delle caratteristiche qualitative del materiale autologo durante le fasi di-prelievo, sedimentazione, ricostituzione finale.
Nel caso di parametri di produzione e di controllo di qualità fuori specifica non deve effettuato il rilascio del prodotto per la somministrazione al paziente.

Ogni preparazione deve essere identificata in modo chiaro e inequivocabile. Per ciascuna preparazione deve essere compilato un batch record della singola preparazione dove devono essere riportate almeno le seguenti informazioni:

- ➢ Data e ora di produzione
- ➢ Nome del radiofarmaco (kit) e indicazione del lotto e scadenza (se non riportato in altra documentazione)
- ➢ Nome del medico richiedente (se non riportato in altra documentazione)
- ➢ Identificazione del paziente
- ➢ Lista dei materiali e reagenti utilizzati con relativo n. di lotto e data di scadenza
- ➢ Parametri della strumentazione
- ➢ Risultati dei controlli di qualità (percentuale di legame, purezza radiochimica, vitalità etc.)
- ➢ Tempo limite di utilizzo della preparazione
- ➢ Registrazioni di eventuali deviazioni rispetto alla procedura e risultati di successive investigazioni.
- ➢ Data e firma dell'operatore che ha eseguito la preparazione.
- ➢ Data e firma dell'operatore che ha eseguito i controlli di qualità.
- ➢ Conclusioni sull'utilizzo (accettazione o rifiuto) mediante data e firma, da parte del responsabile del rilascio



Logo Aziendale	Dipartimento...... , STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Materiale autologo del paziente – Struttura MN Rev. 0	Pagina 17 di 19 Data:

I batch record devono essere conservati secondo quanto descritto nelle NBP-MN.

15. Convalida del processo

Prima di dare inizio alla produzione ad uso clinico della preparazione cellulare radiomarcata, il processo di preparazione deve essere convalidato attraverso l'esecuzione di almeno tre preparazioni consecutive utilizzando cellule ottenute da prelievi di volontari. I test devono essere eseguiti nelle medesime condizioni operative di routine, al fine di verificare la riproducibilità, la ripetibilità e l'accuratezza dei parametri coinvolti nel processo. Ciò a garanzia di ottenere il prodotto finito entro standard qualitativi predefiniti.
La convalida del processo deve essere documentata e la documentazione deve includere i risultati delle verifiche, la firma di chi ha eseguito le verifiche e la firma di chi ha approvato la validazione.

16. Stabilità del preparato

✓ NBP-MN capitolo 10

La stabilità del prodotto deve essere verificata attraverso uno studio volto a determinare il mantenimento dei requisiti di qualità della preparazione e il tempo limite di utilizzo della stessa nelle condizioni di conservazione prestabilite.
Nel definire la stabilità del preparato, si deve tener conto sia dei parametri cellulari sia della radioattività legata alle cellule.

17. Confezionamento ed etichettatura

✓ NBP-MN capitolo 9

Per ogni preparazione deve essere predisposta:

- una siringa chiaramente identificata in modo univoco, con ora di preparazione e ora limite di utilizzo in cui deve essere aspirata la componente autologa al termine della marcatura
- Schermatura della siringa

Le informazioni relative alla preparazione devono essere contenute nel batch record di ciascun paziente.
Per ogni preparazione deve essere predisposta l'etichetta che deve contenere tutte le informazioni riportate nel capitolo 9 delle NBP-MN.

18. Aspetti microbiologici del preparato

NOTA (8)

✓ NBP-MN capitolo 11

La qualità microbiologica della preparazione cellulare radiomarcata deve essere garantita dalla stretta osservanza delle POS, da ambienti dedicati, classificati e controllati, e da personale qualificato e deve essere verificata attraverso l'esecuzione periodica di Media Fill.
Gli operatori addetti alle operazioni in asepsi devono aver ricevuto adeguata e



documentata formazione e devono essere delegati all'esecuzione delle operazioni di preparazione solo dopo essere stati convalidati mediante l'esecuzione di media fill test. Ogni nuovo operatore deve eseguire almeno tre media fill run per poter essere convalidato. Ciascun operatore deve essere riconvalidato almeno annualmente mediante un media fill run. — NOTA (9)

19. Sistemi computerizzati

La preparazione e il controllo di qualità di radiofarmaci per uso diagnostico prevede un ampio utilizzo di sistemi computerizzati, sia con funzioni di controllo dei processi che di acquisizione dati e gestione della documentazione. L'accesso a tali sistemi da parte di operatori e amministratori deve essere regolato in modo da garantire un livello di sicurezza adeguato.

- ✓ NBP-MN cap.13

20. Formazione

Un programma di training, descritto in una apposita procedura operativa, deve essere pianificato per l'addestramento e l'inserimento e la convalida di personale nelle fasi produttive e di controllo di qualità. Per tutti gli operatori deve essere redatto un record che attesti l'avvenuto training. Qualora vengano introdotte modifiche significative alle varie fasi di preparazione e controllo qualità delle preparazioni cellulari radiomarcate, si deve procedere ad un aggiornamento e verifica, opportunamente documentati, del livello di addestramento del personale operativo.

Tutto il personale direttamente o indirettamente coinvolto nella preparazione cellulare radiomarcata, nel relativo controllo di qualità, nelle procedure di convalida e riconvalida periodica dei processi e dei prodotti, deve essere adeguatamente formato e costantemente aggiornato su tematiche quali: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, preparazione e controllo di qualità del materiale autologo marcato, pulizia, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.
Anche per le funzioni Responsabili del processo devono essere predisposti adeguati programmi di formazione e aggiornamento.

- ✓ NBP-MN capitolo 11
- ✓ Piani annuali di formazione
- ✓ Report ECM
- ✓ Partecipazione del personale a Seminari o Corsi di aggiornamento interni o nazionali sulle tematiche indicate
- ✓ Verbali di riunioni

NOTA(1): *nella colonna "Documentazione relativa" devono essere riportate normative di riferimento, POS, IO, e Strumenti di Registrazione, redatti ed approvati dalle funzioni responsabili. Le indicazioni non possono essere considerate esaustive, ciascuna MN completerà opportunamente la colonna.*
NOTA (2): *Nelle attività inerenti il sistema di assicurazione di qualità dovranno essere coinvolte, nel rispetto della normativa vigente, figure professionali adeguatamente formate, con dimostrata e comprovata qualificazione ed esperienza nello specifico ambito.*
NOTA (3), NOTA(4), NOTA (5): *ciascuna STRUTTURA completerà la redazione descrivendo la propria realtà lavorativa.*



Logo Aziendale	Dipartimento...... STRUTTURA di Medicina Nucleare	Manuale Qualità MQ-Materiale autologo del paziente - Struttura MN Rev. 0	Pagina 19 di 19 Data:

NOTA (6): *le modalità e la tempistica delle operazioni di pulizia, incluse quelle a seguito di eventuale spandimento di sangue o altro materiale, sono definite da apposite procedure e documentate.*
NOTA (7): *oltre a quanto previsto dalle NBP-MN, si auspica siano eseguiti anche:*
– Esame visivo dei materiali/reagenti impiegati
– Esame visivo del prodotto durante le fasi di lavorazione
– Esame visivo sul prodotto finale per escludere presenza di macroaggregati/agglutinati
-Efficienza di marcatura
-Osservazione al microscopio ottico per escludere la presenza di microaggregati per le marcatura di leucociti e piastrine.
NOTA (8): *ogni STRUTTURA dovrà sviluppare e convalidare test di media fill sulla base della specifica metodica adottata per l'allestimento della preparazione.*
NOTA (9): *Possono essere eseguiti periodici test di sterilità anche sul residuo della singola preparazione (prodotto finito). In tal caso è indispensabile conservare un campione di riferimento (contro campione) fino alla verifica del risultato. Se il test risulta positivo si procede alla identificazione dei microrganismi rilevati; qualora risultassero derivare da cute o ambiente sarà opportuno avviare indagini e azioni correttive e successivamente eseguire una riconvalida del processo/operatore, qualora risultassero di altra natura si consiglia di ripetere il test sul contro campione e, se possibile, una attenta valutazione del paziente.*

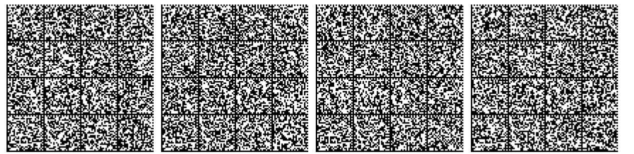
10A13706

ITALO ORMANNI, *direttore*

ALFONSO ANDRIANI, *redattore*
DELIA CHIARA, *vice redattore*

(WI-GU-2010-SON-220) Roma, 2010 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.





MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**
- **— presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sul sito www.ipzs.it, al collegamento rete di vendita (situato sul lato destro della pagina).**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Funzione Editoria - U.O. DISTRIBUZIONE
Attività Librerie concessionarie, Vendita diretta e Abbonamenti a periodici
Piazza Verdi 10, 00198 Roma
fax: 06-8508-4117
e-mail: editoriale@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.



GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2011 (salvo conguaglio)

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	*(di cui spese di spedizione € 257,04)**	- annuale	€ **438,00**
	*(di cui spese di spedizione € 128,52)**	- semestrale	€ **239,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:		
	*(di cui spese di spedizione € 132,57)**	- annuale	€ **309,00**
	*(di cui spese di spedizione € 66,28)**	- semestrale	€ **167,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	*(di cui spese di spedizione € 19,29)**	- annuale	€ **68,00**
	*(di cui spese di spedizione € 9,64)**	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:		
	*(di cui spese di spedizione € 41,27)**	- annuale	€ **168,00**
	*(di cui spese di spedizione € 20,63)**	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	*(di cui spese di spedizione € 15,31)**	- annuale	€ **65,00**
	*(di cui spese di spedizione € 7,65)**	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	*(di cui spese di spedizione € 50,02)**	- annuale	€ **167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, e dai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 383,93)*	- annuale	€ **819,00**
	*(di cui spese di spedizione € 191,46)**	- semestrale	€ **431,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	*(di cui spese di spedizione € 264,45)**	- annuale	€ **682,00**
	*(di cui spese di spedizione € 132,22)**	- semestrale	€ **357,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € 80,00 il versamento relativo al tipo di abbonamento alla ***Gazzetta Ufficiale*** - parte prima - prescelto, si riceverà anche l'**Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2011.**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI

(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

PARTE I - 5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI ED APPALTI

*(di cui spese di spedizione € 127,00)**	- annuale	€ **295,00**
*(di cui spese di spedizione € 73,20)**	- semestrale	€ **162,00**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II

*(di cui spese di spedizione € 39,40)**	- annuale	€ **85,00**
*(di cui spese di spedizione € 20,60)**	- semestrale	€ **53,00**

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,00
I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo	€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5%	€ **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI IN USO APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

ABBONAMENTI UFFICI STATALI

Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.

€ 7,00



